

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

Aclaramiento del verde de indocianina y flujos vasculares hepáticos intraoperatorios. Utilidad en la predicción de la función precoz del injerto hepático cadavérico completo, daño biliar no anastotómico y supervivencia

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

José Ángel López Baena

Directores

José Luis García Sabrido
Rafael Bañares Cañizares

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



**ACLARAMIENTO DEL VERDE DE INDOCIANINA Y FLUJOS
VASCULARES HEPÁTICOS INTRAOPERATORIOS.
UTILIDAD EN LA PREDICCIÓN DE LA FUNCIÓN PRECOZ DEL
INJERTO HEPÁTICO CADAVERÍCO COMPLETO, DAÑO BILIAR NO
ANASTOMÓTICO Y SUPERVIVENCIA.**

AUTOR:

José Ángel López Baena

Junio, 2013

Madrid

DIRECTORES

1.- Profesor José Luís García Sabrido

- Doctor en Medicina
Universidad Complutense de Madrid
- Profesor Titular de Patología Quirúrgica I
Universidad Complutense de Madrid
- Jefe de Servicio de Cirugía General III
Hospital G.U. Gregorio Marañón de Madrid

2.- Profesor Rafael Bañares Cañizares

- Doctor en Medicina
Universidad Complutense de Madrid
- Profesor Titular de Patología Médica
Universidad Complutense de Madrid
- Coordinador de Unidad de Trasplante Hepático
Hospital G.U. Gregorio Marañón de Madrid

“ La manera en que una persona
toma las riendas de su destino es más
determinante que el mismo destino.... ”

Wilhelm von Humboldt (1767-1835)

AGRADECIMIENTOS .

AGRADECIMIENTOS

Con estas palabras quiero expresar mi profundo agradecimiento a todas aquellas personas que, de un modo u otro, han contribuido a la realización de este trabajo y las que me han formado como persona y cirujano.

En primer lugar a mis directores del Trabajo: el Profesor ***José Luis García Sabrido*** y el Profesor ***Rafael Bañares Cañizares***. Al Profesor García Sabrido como referente de todos los que nos hemos formado en su Servicio. Ha sido y es un ejemplo de trabajo y formación permanente, en constante evolución con los tiempos y el conocimiento. Ha sabido mantener viva la ilusión y la dedicación plena a una especialidad tan dura pero al mismo tiempo tan gratificante como la Cirugía General y ha transmitido su entusiasmo, conocimientos y disciplina de trabajo a todas las generaciones de residentes que hemos pasado por su servicio. Al Profesor Bañares Cañizares por su empuje y ánimo en el desarrollo del programa de trasplante. Por impulsar la renovación del grupo y por su capacidad de trabajo.

Mi segundo agradecimiento es para mi amigo ***Julio F. Pérez-Ferreiroa Pérez*** a quien no podré agradecer lo suficiente todo su apoyo desde el día que me incorporé al Hospital.

No sería justo por mi parte no mencionar a un amigo, querido y recordado, el Dr. **Eladio Valdecantos Montes**. Fue un extraordinario profesional y amigo que me estimulaba constantemente a completar mi carrera académica y del que aprendí muchas lecciones que me han servido en mi carrera y en la vida.

No menos importante es mi agradecimiento a los doctores **Luis Olmedilla** y **José María Pérez Peña**, del Servicio de Anestesiología y Reanimación, por su colaboración y por su gran generosidad a la hora de recopilar parte de los datos sin los que este trabajo no hubiese sido posible.

Igualmente, mi más profundo agradecimiento a todos mis compañeros del Servicio, a la **Dra. Magdalena Salcedo**, a toda la Sección de Hepatología y a la coordinación de trasplantes del H.G.U. Gregorio Marañón por su inestimable y desinteresada colaboración.

Finalmente, mi mayor agradecimiento a mis padres, por la educación que me dieron y por su sacrificio para ofrecerme estudios, y, sobre todo, a mi mujer, **Roser** y mis hijos, **Marc**, **María** y **Oscar**, por sus sacrificios, por las horas que no les he podido dedicar y por su paciencia.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS .

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

AC	Variaciones del haz de luz causadas por el pulso
ACV	Accidente cerebrovascular
AgHBs	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
Anti-HBc	Anticuerpo anticore del virus de la hepatitis B
AST	Aspartato-aminotransferasa
ALT	Alanina-aminotransferasa
C	Carbono
CBP	Cirrosis biliar primaria
CEP	Colangitis esclerosante primaria
CHC	Hepatocarcinoma
CIH	Aclaramiento
CMV	Citomegalovirus
Cols.	Colaboradores
cP-450	Citocromo P-450
CPRE	Colangiografía pancreática retrógrada endoscópica
CTPH	Colangiografía transparietohepática
CyA	Ciclosporina A
CYP1A2	Citocromo P-450 1A2
CYP3A	Citocromo P-450 3A
DC	Luz total transmitida
DF	Disfunción
DFP	Disfunción primaria

DoxHb	Desoxihemoglobina
FAP	Factor activador de las plaquetas
FDA	Food Drug Administration
FK 506	Tacrólimus
FPI	Fallo primario del injerto
GMPC	Guanosín monofosfato cíclico
GOT	Glutamato-oxalacético transaminasa
GPT	Glutámico-piruvato transaminasa
H	Hidrógeno
HCF	Hepatitis colestásica fibrosante
HTK	Histidina-Triptófano-Cetoglutarato
IC	Isquemia caliente
ICG	Verde de indocianina
ICG-PDR	Tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina
ICG-PDR-60	Tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina a los 60 minutos de la reperfusión arterial
ICG-PDR-1	Tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina a las 24 horas de la reperfusión arterial
ICG-PDR-2	Tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina a las 48 horas de la reperfusión arterial
ICG-PDR-3	Tasa de desaparición plasmática del verde de indocianina a las 72 horas de la reperfusión arterial
IF	Isquemia fría
Ig	Inmunoglobulina

IL-2	Interleukina 2
IL-1β	Interleukina 1 β
IL-8	Interleukina 8
INR	International normalized ratio
I/R	Isquemia/reperfusión
KIKA	Acido alfa-ketoisocaproico
K-S	Kolgomorov-Smirnov
LED	Diodos emisores de luz
LiMON	Non-invasive liver function monitor
MELD	Model for end-stage liver disease
MFTT	Medición de flujo por tiempo de tránsito
MTT	Tiempo medio de tránsito
MW	Mann-Whitney
NM	Nanómetro
ON	Oxido nítrico
ONS	Oxido nítrico-sintetasa
ONSe	Oxido nítrico-sintetasa endotelial
ONSi	Oxido nítrico-sintetasa inducible
ONSn	Oxido nítrico-sintetasa neuronal
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
OxHb	Oxihemoglobina
PDR	Plasma Disappearance Rate
P.M.P.	Por millón de población
RF	Reperfusión

RLO	Radicales libres de oxígeno
SpO₂	Saturación de oxígeno
TAH	Trombosis de la arteria hepática
TCE	Traumatismo craneoencefálico
THO	Trasplante hepático ortotópico
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
TP	Tiempo de protrombina
TVP	Trombosis de la vena porta
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UNOS	Network for Organ Sharing
UW	Solución de la Universidad de Wisconsin®
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
XDH	Xantina deshidrogenasa
XOD	Xantina oxidasa

ÍNDICE .

ÍNDICE

I.- INTRODUCCIÓN	027
1.1.- Desarrollo histórico del trasplante hepático	029
1.2.- Trasplante hepático en España	050
II.- CIRCULACIÓN HEPÁTICA	053
2.1.- Anatomía de la circulación hepática	055
2.1.1.- Circulación arterial	055
2.1.2.- Circulación portal.....	057
2.1.3.- Relaciones entre el árbol arterial y el sistema portal	061
2.2.- Circulación hepática	064
2.3.- Medición de los flujos intraoperatorios	069
III.- FUNCIÓN DEL INJERTO	075
3.1.- Función precoz	077
3.1.1.- Definición y grados de disfunción	078
3.1.2.- Fallo primario	079
3.1.3.- Fallo secundario	083
A.- Complicaciones arteriales	083
B.- Complicaciones de la vena porta	086
C.- Complicaciones de la vena cava	087
D.- Infección por citomegalovirus	088
E.- Rechazo	089
3.2.- Función tardía del injerto.....	090
3.2.1.- Características del donante	091
A.- Edad del donante	092
B.- Género y raza del donante	097
C.- Esteatosis	099
D.- Hipernatremia	104
E.- Donantes con virus de la hepatitis B positivos	105
F.- Donantes con virus de la hepatitis C positivo	106

G.- Estancia en UCI y Bacteriemias	107
H.- Partición hepática o Split	107
I.- Donante a corazón parado	108
3.2.2.- Daño de preservación	109
A.- Preservación del injerto hepático.....	110
B.- Lesión por I/R.....	115
B.1.- Lesión por isquemia	116
B.2.- Lesión por reperfusión	120
3.2.3.- Factores intraoperatorios	123
3.2.4.- Recidiva de la enfermedad de base	124
A.- Hepatitis B	126
B.- Hepatitis C	127
C.- Cirrosis biliar primaria	130
D.- Colangitis esclerosante primaria	131
E.- Hepatitis autoinmune.....	132
F.- Hepatitis alcohólica	132
G.- Esteatohepatitis no alcohólica	134
H.- Hepatocarcinoma	134
3.2.5.- Secuelas tardías	135
A.- Complicaciones biliares	135
B.- Alteración de la función sintética	138
IV.- MEDIDA DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA	139
4.1.- Funciones del hígado	141
4.2.- Tests hematológicos	142
4.2.1.- Tests que miden la capacidad de transporte y metabolización.....	143
A.- Bilirrubina	143
B.- Urobilinógeno	143
4.2.2.- Tests que detectan lesiones de los hepatocitos	144
Aminotransferasas	144
4.2.3.- Tests que miden alteraciones en los mecanismos de	

excreción	146
A.- Fosfatasas alcalinas	146
B.- Glutamil transpeptidasa	147
C.- 5-Nucleotidasa	148
D.- Leucina-aminopeptidasa	150
4.2.4.- Tests que determinan la capacidad de biosíntesis	151
A.- Albúmina	151
B.- Prealbúmina	152
C.- Ceruloplasmina	152
D.- Procolágeno tipo III	153
E.- Alfa-1-antitripsina	153
F.- Tiempo de protrombina	153
4.3.- Test dinámicos de predicción de la función hepática	155
4.3.1.- Test de la lidocaína y la determinación del MEGX	155
4.3.2.- Test del aliento con isótopos estables	157
A.- Test que evalúan la actividad microsomal hepática	158
A.1.- Test de la aminopirina marcada con [¹³ C]	159
A.2.- Test de la fenacetina	159
A.3.- Test de la metacetina	160
A.4.- Test de la cafeína	162
A.5.- Test del diacepam	163
A.6.- Test de la eritromicina	163
B.- Test que evalúan la actividad citosólica hepática	164
B.1.- Test de la galactosa marcada con [¹³ C]	164
B.2.- Test de la fenilalanina	166
C.- Test que evalúan la actividad mitocondrial hepática ...	166
C.1.- Test del ácido alfa-ketoisocaproico	167
C.2.- Test de la metioina marcada con [¹³ C]	169
4.3.3.- Test de aclaramiento de colorantes	171
A.- Test de la bromosulfaleína	171
B.- Test de aclaramiento del verde de indocianina	172
B.1.- Fórmula química	173

B.2.- Indicaciones	174
B.3.- Contraindicaciones	174
B.4.- Efectos secundarios	175
B.5.- Modo de administración y dosificación	175
B.6.- Interacciones farmacológicas	176
B.7.- Farmacocinética y farmacodinámica del ICG...	177
B.8.- Determinación de la eliminación plasmática del ... ICG	180
V.- JUSTIFICACIÓN	191
VI.- HIPÓTESIS	195
VII.- OBJETIVOS	199
7.1.- Objetivos primarios.....	201
7.2.- Objetivos secundarios.....	201
VIII.- MATERIAL Y MÉTODO	203
8.1.- Ambito	205
8.2.- Periodo de estudio	205
8.3.- Población	205
8.4.- Criterios de inclusión	205
8.5.- Criterios de exclusión	206
8.6.- Protocolo del estudio	207
8.7.- Dosis de colorante	207
8.8.- Administración del colorante	208
8.9.- Monitorización no invasiva (LiMON)	208
8.10.- Medición de los flujos vasculares intraoperatorios	210
8.11.- Variables y análisis estadístico	211

IX.- RESULTADOS **213**

9.1.- Estadística descriptiva	215
9.1.1.- Características de los donantes	216
9.1.2.- Características de los receptores	218
9.1.3.- Datos de preservación	220
9.1.4.- Datos de los trasplantes	220
9.1.5.- Datos del postoperatorio	222
9.1.6.- Definición del grado de función del injerto	223
9.1.7.- Valores de ICG-PDR en los tres primeros días	224
9.1.8.- Evolución de los valores del ICG-PDR y su relación con los grados de función	233
9.1.9.- Flujos vasculares hepáticos intraoperatorios y su relación con la función inicial del injerto hepático	236
A.- Flujo arterial	236
B.- Flujo portal	240
C.- Flujo hepático total	244
9.2.- Estadística inferencial	249
9.2.1.- Test estadísticos	249
9.2.2.- Análisis de los valores de ICG-PDR y función hepática ..	251
9.2.3.- Análisis de los flujos vasculares intraoperatorios y su relación con la función hepática	255
A.- Flujo arterial	255
B.- Flujo portal	260
C.- Flujo hepático total	265
9.2.4.- Relación entre los valores del ICG-PDR y los flujos vasculares intraoperatorios	269
9.2.5.- Modelo de regresión logística binaria. Estudio de malfunción del injerto hepático	281
9.2.6.- Relación entre los valores del ICG-PDR en las primeras veinticuatro horas y el desarrollo de patología biliar no anastomótica	291

9.2.7.-Relación entre los flujos intraoperatorios y el desarrollo de patología biliar no anastomótica	297
9.2.8.- Análisis de supervivencia	305
9.2.8.1.- Análisis global	305
9.2.8.2.- Valor de ICG-PDR y supervivencia	308
9.2.8.3.- Flujos vasculares y supervivencia	323
9.2.8.4.- Análisis de supervivencia en función de los valores de ICG-PDR y los flujos vasculares	339
9.2.8.5.- Análisis de mortalidad mediante un modelo de Regresión de COX	349
9.2.8.5.- Análisis de mortalidad precoz (30 días) Regresión de COX	355

X.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO 361

XI.- DISCUSIÓN 365

11.1.- Criterios de disfunción del injerto hepático	371
11.2.- Aclaramiento del verde de indocianina y su utilidad en la predicción de la disfunción del injerto hepático	375
11.3.- Medida de los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios y su utilidad en la predicción de la disfunción del injerto hepático	383
11.4.- Relación entre el aclaramiento del verde de indocianina y los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios en la predicción de ... la disfunción del injerto hepático	391
11.5.- Utilidad del aclaramiento del verde de indocianina en la predicción de estenosis biliares no anastomóticas	395
11.6.- Utilidad de la medición de los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios en la predicción del desarrollo de estenosis biliares no anastomóticas	401
11.7.- Análisis de supervivencia	405
11.8.- Análisis de supervivencia y valores de ICG-PDR	407

11.9.- Análisis de supervivencia en función de los valores de	
los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios	411
11.10.- Análisis multivariante de mortalidad	415
XII.- CONCLUSIONES	417
XIII.- ANEXOS	423
I.- Variables	425
II.- Tablas de estudio de normalidad	435
III.- Tablas de datos estadísticos	437
IV.- Figuras de datos estadísticos	495
V.- Tablas de supervivencia	535
VI.- Análisis multivariante de malfunción	587
VII.- Análisis multivariante de supervivencia	593
VIII.- Análisis multivariante de supervivencia a 30 días	599
XIV.- BIBLIOGRAFÍA	605

I.- INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

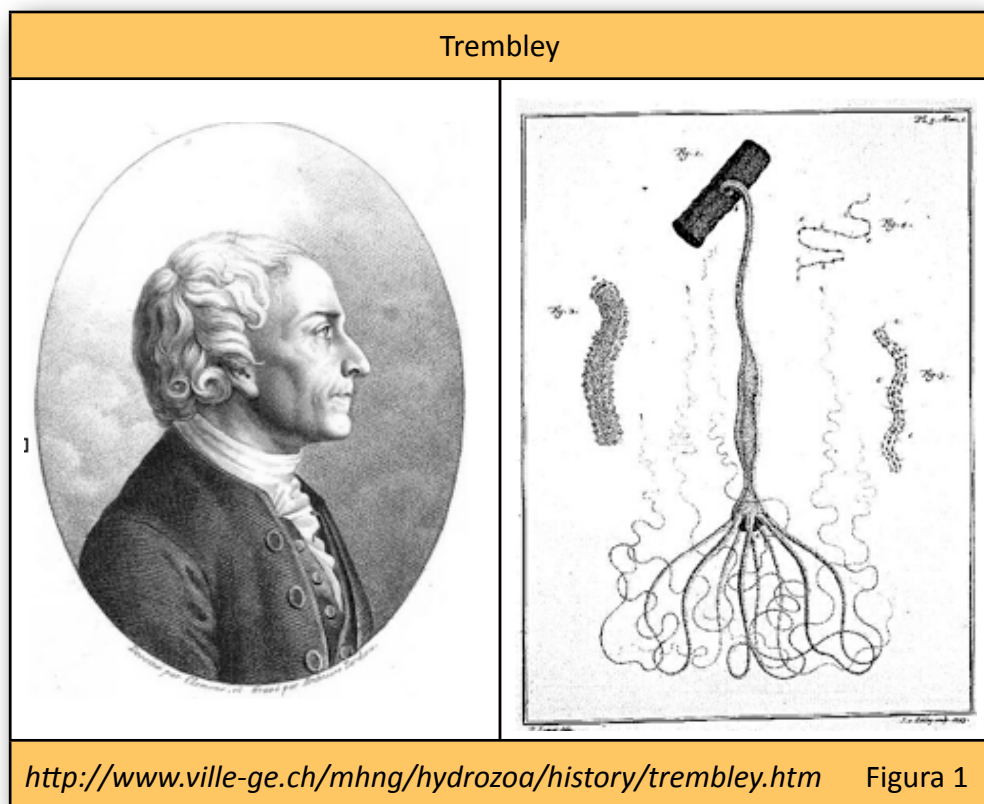
1.1.- DESARROLLO HISTÓRICO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Desde tiempos históricos, el hígado ha sido considerado como un órgano noble y vital para la vida. La palabra hígado, en inglés liver y en alemán leber, derivan de “live” y “even”, que significan “vivir”. Desde el papiro de Ebers, en 1.500 a.C. hasta la antigüedad, el hígado ha adquirido un papel importante en el mantenimiento de la salud. Se consideró la glándula que segregaba bilis y el humor responsable de la melancolía. Hoy sabemos que el hígado es mucho más que una glándula que produce bilis y se le atribuyen importantes funciones necesarias para la vida. El fracaso de la función hepática conduce, de forma inexorable, a la muerte del paciente a menos que se consiga cambiar el órgano dañado o existan medios externos que suplan sus funciones.

Después del riñón, pero al mismo tiempo que pulmón y páncreas, el trasplante hepático se ha convertido en una realidad terapéutica y es en la actualidad el tratamiento de elección de la insuficiencia hepatocelular aguda grave y de las enfermedades hepáticas crónicas irreversibles, del fracaso hepático agudo y de algunos casos de hepatocarcinoma. El camino en su desarrollo no ha sido fácil y se ha cimentado en los descubrimientos en diferentes campos.

Origen del trasplante

El inicio de lo que hoy conocemos como trasplante lo encontramos en el siglo XVIII, donde el auge de las ciencias naturales trajo una serie de acontecimientos que cambiarán la historia de la medicina. Comienzan a aplicarse técnicas de injertos utilizadas con especies vegetales sobre tejidos animales. En 1.744, Trembley (**Figura 1**) presenta los primeros resultados de experimentos con injertos realizados en animales al comprobar la gran similitud de comportamiento entre los tejidos animales y los vegetales. Los experimentos sobre las hidras fueron el preludio de la experimentación con tejidos animales. Comprobó cómo dos porciones distintas de pólipos al ponerse en contacto, podían llegar a unirse entre sí.

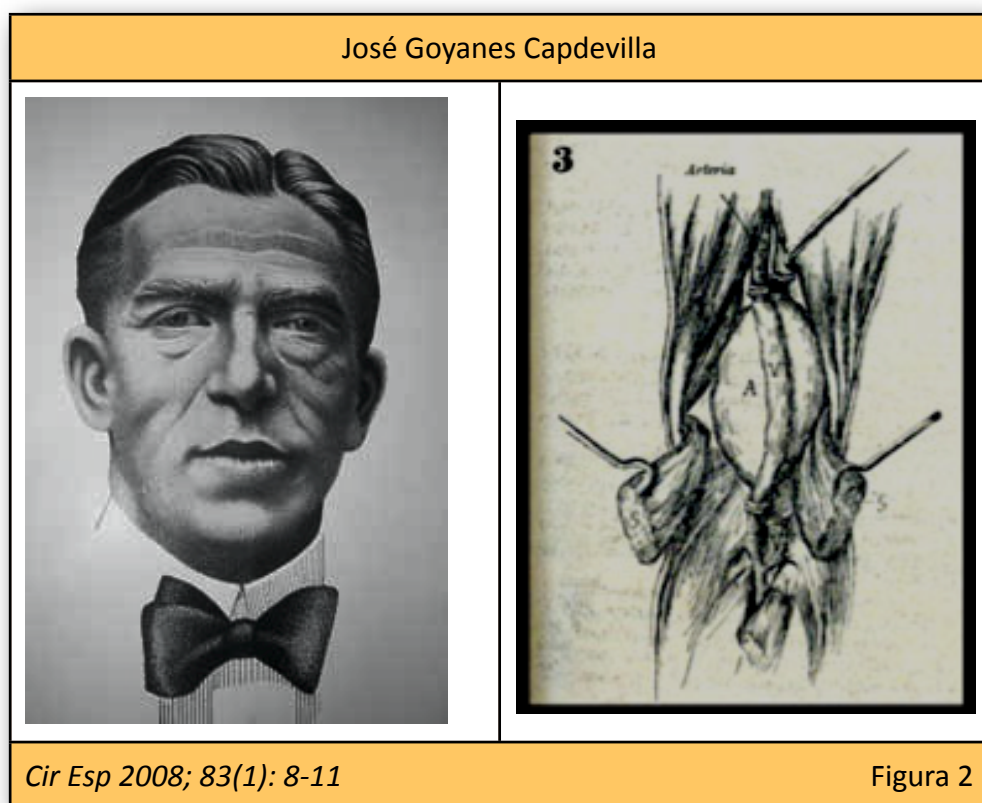


Durante el siglo XIX, la mayor parte de las investigaciones se realizaron en animales utilizando injertos de piel. En 1.804, Boronio, basándose en los resultados de los experimentos de Duhamel du Monceau, publicó los primeros resultados de experimentos con éxito de injertos de piel de oveja. A este procedimiento lo denominó homotrasplante [1].

En el humano, no se obtuvieron resultados semejantes hasta 1.869. En este año Jacques Louis Reverdin utilizó los primeros injertos epidérmicos humanos con el fin de mejorar la evolución de heridas desvitalizadas. En esta misma época, los trabajos de Paul Bert, con utilización de injertos libres de cola de rata entre miembros de la misma especie y entre especies distintas, sentaron las bases de los dos conceptos fundamentales para el éxito del injerto y de los futuros trasplantes. Por una parte, el grado de parentesco entre el donante y receptor y, por otro lado, la edad del donante ya que cuanto más temprana fuese ésta, mejores eran los resultados finales. De una forma indirecta comenzaba así la inmunología del trasplante [1]

El descubrimiento de la anestesia, la asepsia y la antisepsia permitieron el desarrollo de la cirugía orgánica a finales del siglo XIX. En este momento, se había conseguido la extirpación de órganos pero su implante aún no era posible.

El desarrollo de la cirugía vascular jugará un papel trascendental en el futuro trasplante de órganos completos. Mathieu Jaboulay en 1.898 realiza con éxito la primera sutura arterial circular con eversión (íntima con íntima) en la carótida de un asno [2]. El cirujano español José Goyanes Capdevilla (**Figura 2**) realizó el primer bypass arterial tras ligar una arteria poplítea afectada por un aneurisma. Utilizó un fragmento de vena poplítea para la reconstrucción. El resultado fue muy satisfactorio, pero poco conocido durante mucho tiempo [3].



Será Alexis Carrel (1.873-1.948) quien establecerá las bases definitivas de la sutura arterial término-terminal. El factor más importante que llevó a A. Carrel (**Figura 3**) a investigar en suturas arteriales fue el atentado contra el

presidente Sadi Carnot cuando visitaba Lyon. En esa visita, el presidente fue herido por un anarquista italiano y los cirujanos que le atendieron fueron incapaces de suturar la lesión que presentaba en la vena porta. En 1.902 publicó en el Lyon Medical una nueva técnica para suturar vasos [4].


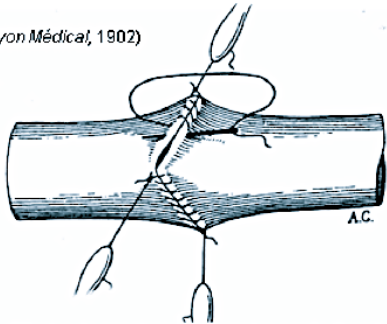
Alexis Carrel	Técnica de anastomosis vascular
	<p data-bbox="863 831 1026 857">(Lyon Médica, 1902)</p>  <p data-bbox="895 1131 1265 1153">Técnica de anastomosis vascular, según Carrel</p>
<p data-bbox="359 1346 863 1377"><i>Transpl Proceedings 2002; 34: 1061-65</i></p>	

Figura 3

Perfeccionará la técnica a lo largo de los 10 años siguientes. Era una técnica que daba resultados excelentes a largo plazo y podía ser usada con toda seguridad en los humanos, siguiendo un determinado protocolo. Para ello usaba suturas muy finas y sedas de Alsacia. Para realizar las anastomosis, hacía cortes en los extremos de los vasos y los evertía. Con la sutura de los extremos evertidos conseguía que en el interior no quedaran hilos sueltos que favorecieran la formación de trombos y, al mismo tiempo, conseguía

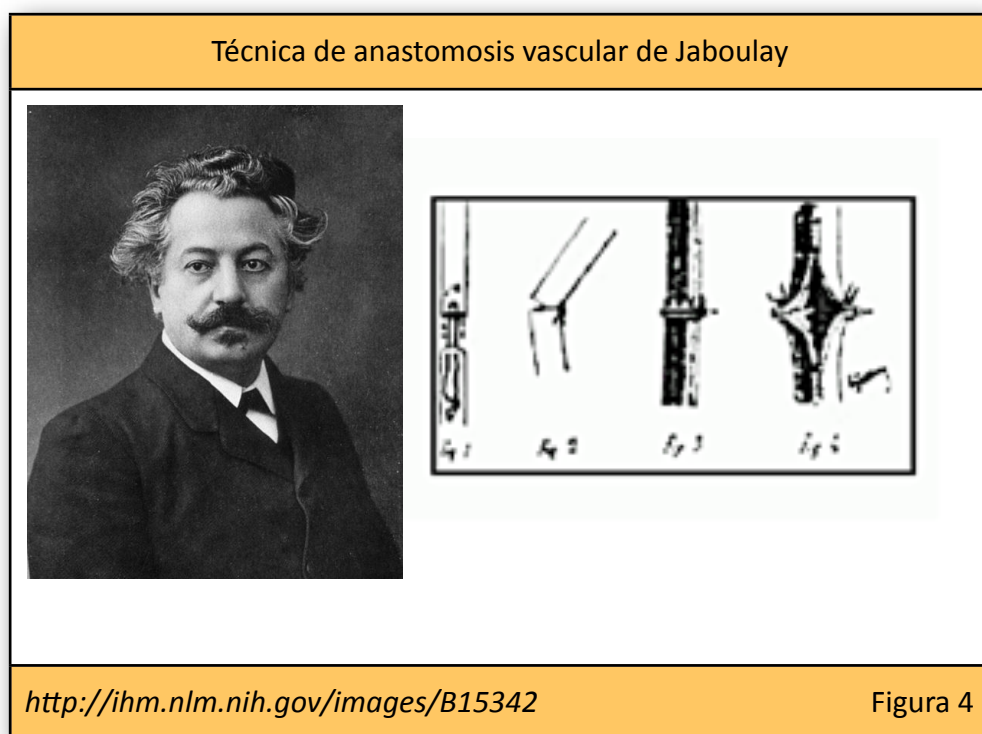
evitar las hemorragias postoperatorias. Este descubrimiento le llevó a la obtención del Premio Nobel en 1.912. Con pequeñas modificaciones, es la técnica que hoy se aplica para la sutura vascular.

Los trabajos de A. Carrel tuvieron una gran trascendencia histórica ya que significaron un gran empuje para la cirugía cardiovascular y la cirugía de los trasplantes. A partir de estos momentos se pone en marcha el verdadero trasplante de **órgano completo** cumpliendo las máximas que ya había descrito Brown Sequeard en 1.851:

“ ... para que un órgano trasplantado funcione, es necesario asegurar el aporte de sangre, que ésta se conserve adecuadamente y que exista una adecuada circulación en el órgano, lo que sólo es posible con una adecuada manipulación de los vasos ”.

Se trasplantarán todos los órganos aunque, será el riñón el que tenga un papel estelar en el desarrollo de la técnica. En 1.908, en el departamento de cirugía experimental del instituto Rockefeller de New York se consiguió el autotrasplante de un riñón de perro, previa extracción y lavado con solución de Locke (solución compuesta por cloruro sódico 0.9%, cloruro de calcio 0.0024%, bicarbonato de sosa 0.01% y glucosa 0.1%), con una supervivencia de varios años.

Jaboulay (**Figura 4**) comenzó una larga serie de experimentos de trasplantes renales de animales a hombres aunque, la supervivencia fue muy baja. Tras muchas observaciones, comprobó que, en igualdad de condiciones, la supervivencia de los heterotrasplantes era muy inferior a la supervivencia de los homotrasplantes, lo que pone de manifiesto la existencia de una incompatibilidad biológica entre el donante y el receptor.



En 1912 Murphy arrojó algo de luz al problema del rechazo del órgano transplantado. Sus experimentos, basados en tejidos tumorales, los aplicó al campo del trasplante y comprobó que el rechazo es un mecanismo defensivo que adquiere el organismo a lo largo de la vida con el objeto de eliminar los tejidos extraños. Demostró que el sistema retículoendotelial y,

en especial, los linfocitos pequeños, juegan un papel trascendental en este mecanismo.

En 1.933, el ruso Voronoy realiza el primer homotrasplante renal en una mujer joven, en coma urémico. Utilizó un riñón de un cadáver humano de 60 años de edad, que había fallecido por una fractura de la base del cráneo, con una incompatibilidad entre donante (grupo B) y receptor (grupo O). Tras 48 horas de función precaria, la paciente falleció. En 1.949 comunica otros cinco casos de trasplante renal sin éxito.

En 1.947, en Boston, tiene lugar el primer trasplante renal humano con supervivencia. Se realizó a nivel del codo. El injerto comenzó a producir orina aunque al segundo día dejó de funcionar. La paciente, previamente en coma, despertó al reanudarse la diuresis natural. No se sabe el papel real que jugó el injerto en la recuperación de esta paciente.

En 1.950, en Chicago, Lawler realiza el primer trasplante renal con implante en la cavidad abdominal en una mujer con poliquistosis renal a la que se le extrajo uno de sus riñones y se le sustituyó por un riñón de cadáver. La función inicial no se podía comprobar ya que mantenía función por el otro riñón pero a los 52 días, una inyección de índigo rojo permitía observar por cistoscopia la eliminación de orina coloreada a través del orificio del uréter izquierdo, aunque menos intensa que en el lado derecho. El riñón se perderá definitivamente a los tres meses del trasplante.

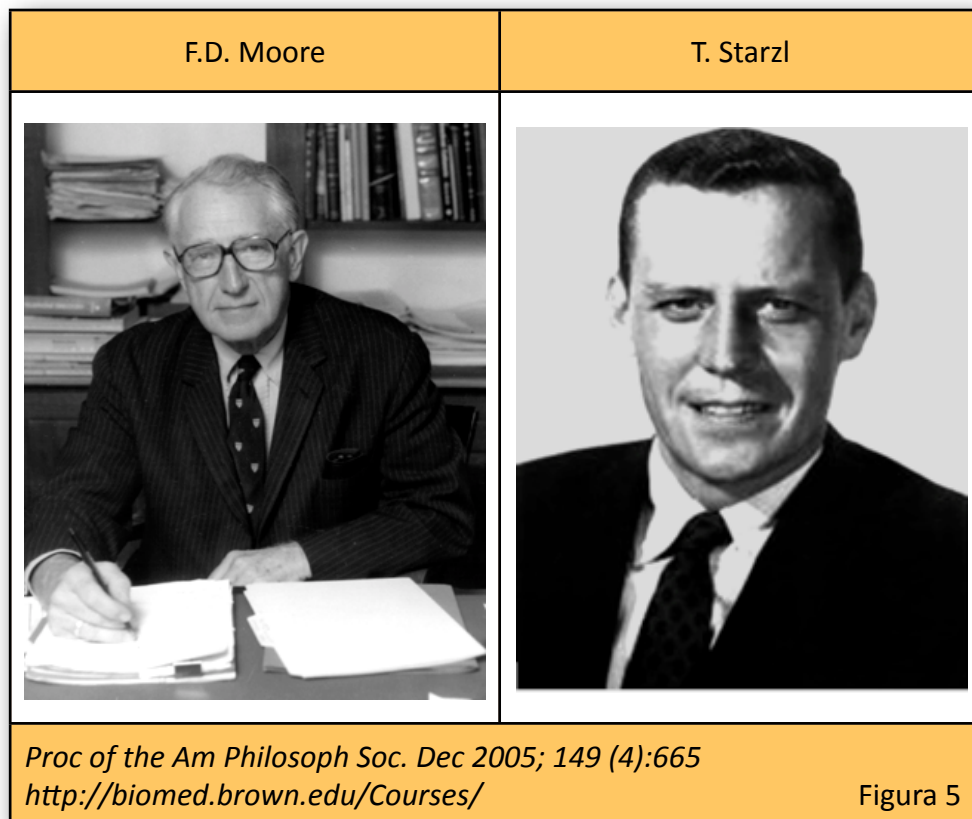
El primer trasplante renal con éxito absoluto entre gemelos univitelinos tuvo lugar en Boston en 1.954. Fue llevado a cabo por el equipo de Murray, Cerril y Harrison. Este primer trasplante entre gemelos fue la confirmación de la necesidad de igualdad genética para asegurar el éxito del trasplante. Como esta situación de igualdad genética se da en un número limitado de casos, para conseguir el éxito en casos de incompatibilidad entre donante y receptor, se hacía necesaria la supresión de la respuesta defensiva del organismo. El estudio de los mecanismos implicados en este rechazo ponía las bases de la inmunología actual del trasplante. En 1.953 Billingham, Brent y Medawar, en experimentos con ratones, comunican la utilización de células linfoides para transferir la inmunidad hacia injertos cutáneos y otros tejidos. Es el momento en que por fin se descubre el papel de la inmunidad celular en el proceso de rechazo [5].

Una vez conocido el mecanismo de rechazo surge la necesidad de encontrar la forma de bloquearlo. Los primeros experimentos se realizaron aplicando irradiación externa. Se lograron éxitos en trasplantes de individuos emparentados pero no gemelos. Sin embargo, será la industria farmacéutica la que tendrá un papel fundamental. En 1.954 se comenzaron estudios con antimetabolitos y sus derivados capaces de bloquear la síntesis de ADN y ARN y, por tanto, la proliferación y maduración de los linfocitos. El primer fármaco que demostró tal actividad fue la azatioprina que posteriormente sería incluida como fármaco inmunosupresor en algunos programas de transplante renal. Su utilización, junto con los

corticoides, en el tratamiento del rechazo agudo iba a poner las bases de la moderna inmunosupresión.

Orígenes del trasplante hepático

Con estos avances en los conocimientos de la cirugía vascular, los mecanismos de respuesta inmune y los primeros hallazgos en fármacos capaces de bloquear la respuesta inmunológica, se ponen en marcha diferentes grupos en la investigación de otros tipos de trasplantes. Los primeros intentos de trasplante hepático se deben a Jack Cannon en 1.955 y E.G. Gordon en 1.956. Sin embargo los grupos de Claude Welch y Francis Moore, en Boston y de Thomas Starzl, en Chicago (**Figura 5**) trabajan, de forma independiente, en la puesta en marcha de un protocolo válido.



En 1.959 Francis D. Moore publica sus primeros resultados en 6 perros, de los cuáles 2 sobreviven más de 5 días [6]. En 1.960 presenta una serie de 31 casos de trasplantes en perros, 15 con supervivencia postoperatoria de más de 24 horas y, de éstos, 4 animales consiguen sobrevivir 5, 6, 8 y 12 días respectivamente sin tratamiento inmunosupresor (**Figura 6**). Con el uso de la azatioprina-corticoides, en una nueva serie de 10 perros, 6 sobreviven hasta el 7º día postoperatorio y 2 llegan al 11º y 12º días.

En 1.960 Starzl publicó su serie con 80 trasplantes en perros alcanzando supervivencias de hasta tres semanas (**Figura 6**). En sus trabajos insistía en la necesidad de asegurar un buen flujo portal para conseguir viabilidad del tejido trasplantado ya que la vía portal, era fundamental para la llegada de sustancias hepatotropas que asegurasen la viabilidad del hígado trasplantado [7]. Durante varios años profundizó en el conocimiento de la técnica del trasplante renal y aprendió los mecanismos inmunológicos implicados en el rechazo de órganos. Su experiencia en el trasplante renal la aplicó al programa experimental de trasplante hepático. Con el uso de la azatioprina como inmunosupresor, consiguió que 84 perros de 116 sobreviviesen más de 7 días y que, 15 de ellos, se mantuviesen con vida entre 62 y 342 días [8, 9].

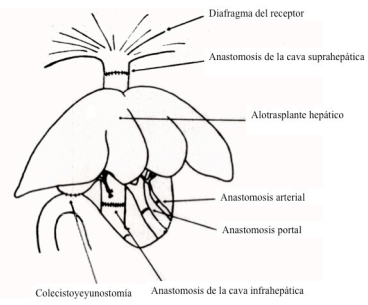
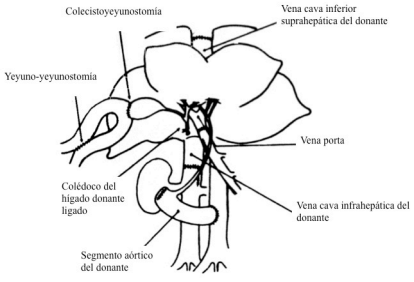
Modelos experimentales	
F.D. Moore	T. Starzl
 <p>Diagrama de un modelo experimental de F.D. Moore para el trasplante hepático. Muestra un hígado receptor con un diafragma y varias anastomosis: suprahepática, infrahepática, arterial y portal. También se indica la colocación de un alotrasplante hepático y la realización de una colecistoyeyunostomía.</p>	 <p>Diagrama de un modelo experimental de T. Starzl para el trasplante hepático. Muestra la conexión entre la vena porta del donante y la vena cava inferior del receptor, así como la anastomosis de la vena cava infrahepática. Se detallan también la yeyuno-yeyunostomía, la colecistoyeyunostomía, el colédoco del hígado donante ligado y el segmento aórtico del donante.</p>
<p><i>Transplant. Bull.</i>, 1959. 6: p. 103-106 <i>Surg. Gynecol. Obstet</i>, 1960. 11: p. 733-43</p>	

Figura 6

Starzl realiza el primer trasplante hepático en humanos el 1 de marzo de 1.963. Se trasplanta a un niño de 3 años con atresia de vías biliares. El hígado donante procedía de otro niño fallecido de un tumor cerebral. La supervivencia del paciente fue de sólo 5 horas y su fallecimiento se debió a un problema hemorrágico por coagulopatía.

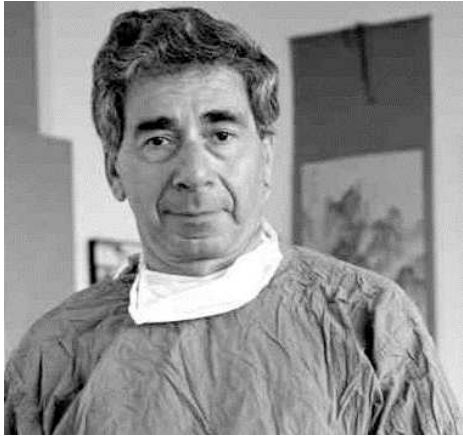
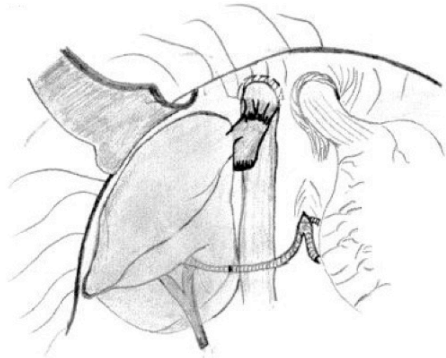
El segundo trasplante hepático en humanos se realiza el 5 de mayo de 1.963, el receptor, un paciente con un hepatocarcinoma. El procedimiento fue un éxito a pesar de que el paciente falleció a los veintidós días del postoperatorio por una embolia pulmonar encontrando en el hígado trasplantado una estructura normal.

El 6 de agosto de 1.963 Starzl hace un nuevo intento en otro paciente diagnosticado de hepatocarcinoma. Para evitar las complicaciones previas

tromboembólicas, realiza modificaciones en la técnica especialmente, la ligadura de la vena cava. El paciente también fallece a los ocho días debido a un embolismo pulmonar por un trombo originado proximal a la ligadura de la cava.

Después de estos sucesos, en la segunda mitad de 1.963 se harían dos intentos más de trasplante en Denver, uno en Boston y otro en París para posteriormente suspenderse la actividad durante tres años. Los programas se reiniciaron en 1.967 y a finales de ese año se realizaron varias decenas de trasplantes hepáticos en todo el mundo, con supervivencias inferiores a los doce meses. Especial interés tuvieron los grupos de Demirleau en París, Ray Calne [10] en Cambridge, Pichlmayr en Hanover y Marchal en Montpellier.

En 1.968 Calne y Williams describen la técnica del piggyback, consistente en la hepatectomía del hígado nativo del receptor con preservación de la cava retrohepática (**Figura 7**). Inicialmente fue desarrollada para el trasplante pediátrico aunque posteriormente se hizo extensivo su uso al adulto y en la actualidad, es aceptada como la técnica de elección en el trasplante hepático adulto [11].

Calne	Técnica del piggy-back
	
http://www.lacrememagazine.co.uk	Figura 7

En 1.970 se produce el descubrimiento de la ciclosporina a partir del hongo *Tolypocladium inflatum* gams. Se obtuvo en una línea de investigación de nuevos antibióticos pero se vio que la nueva molécula tenía capacidad de inhibir los cultivos linfocitarios, especialmente los linfocitos T-helper, inhibiendo la interleukina II (IL-2). Se introduce de forma definitiva en todos los protocolos de inmunosupresión en 1.982.

El 1 de marzo de 1.973, a los diez años del primer trasplante de Starzl, se contabilizan 183 trasplantes hepáticos, con quince supervivientes. Durante los años setenta hay varios problemas que destacan la mayoría de los equipos dedicados al trasplante hepático:

- El rechazo: es un factor determinante en la supervivencia de los pacientes trasplantados. Sin embargo, en el hígado es menos crucial que en otros órganos ya que las crisis de rechazo pueden

evolucionar de forma espontánea sin necesidad de aumentar las dosis de los fármacos inmunosupresores.

- La infección y los problemas biliares: se consolidan como las dos complicaciones que ensombrecen el pronóstico del trasplante hepático. Todos los tipos de derivaciones biliares que se practicaban tenían un alto índice de fístulas, estenosis y cuadros de colangitis y la mayoría de las septicemias, las complicaciones infecciosas pulmonares y las infecciones peritoneales estaban asociadas al tipo de drenaje biliar.

En esta época también se hacen observaciones importantes en lo referente a los procesos de conservación de los injertos. Hasta estos momentos se había demostrado que el órgano que se va a trasplantar sólo se puede conservar con seguridad durante cinco horas a -4 Cº. Pero la situación cambia con la introducción de la solución de Collins fría consiguiéndose órganos viables después de diez horas de la perfusión. Sin embargo, los resultados seguirán siendo pobres por cuatro razones:

- El mal estado general de los receptores que se elegían para ser trasplantados. Hasta este momento, el trasplante aún no se consideraba como un procedimiento válido para el tratamiento del hepatocarcinoma o de la enfermedad hepática terminal y los

posibles candidatos llegaban en momentos muy avanzados de la enfermedad.

- El manejo anestésico intraoperatorio precario. No se habían solucionados de manera satisfactoria las formas de corregir los trastornos graves de la hemostasia ni se tenía experiencia en manejo de las alteraciones hemodinámicas durante el procedimiento.
- Los problemas infecciosos derivados de la inmunosupresión con aparición de gérmenes oportunistas .
- Las complicaciones biliares que comienzan a manifestarse como un auténtico caballo de batalla del procedimiento. Comienza la especulación sobre los factores que pueden justificar este alto índice de complicaciones biliares. Muchas son las posibles hipótesis pero la isquemia de la vía biliar, el sludge, (barro biliar), e incluso la infección por el citomegalovirus (CMV), al que se le atribuye un tropismo selectivo por la vía biliar los que toman un protagonismo principal.

En la década de los ochenta el trasplante hepático va a sufrir un gran impulso. La aparición de graves alteraciones hemodinámicas durante el trasplante impulsó el estudio y el desarrollo de sistemas externos de

perfusión que solventasen de manera transitoria el problema durante el trasplante. Bartley P. Griffith, en 1.984, aplicó el bypass venoso descrito previamente por Denmark en perros, en 23 pacientes sometidos a trasplante hepático. Con este sistema consiguió solventar gran parte de los trastornos hemodinámicos que conllevaban el cierre portal y de la cava infrahepática durante la fase anhepática. Sin embargo, es un sistema asociado a complicaciones, incluyendo tromboembolismo, embolia aérea e hipotermia. Los dos factores decisivos para la progresión de la técnica del trasplante hepático van a ser el desarrollo de la bomba veno-venosa y, especialmente, la aparición de la ciclosporina.

En el año 1.983, en una conferencia de consenso en Bethesda en el estado de Maryland, queda establecido el trasplante hepático como una alternativa terapéutica válida. En Septiembre de 1.987 se organizó en Pittsburgh un Simposio internacional de trasplante. Durante el mismo, Belzer presentó una nueva solución para la preservación de órganos, denominada UW (University of Wisconsin), desarrollada conjuntamente con Jim Southard. Este hallazgo supondrá una revolución ya que el trasplante se podrá efectuar de manera semi-programada al sobrepasar el plazo de conservación las dieciocho horas.

A partir de este momento, el aumento progresivo de las indicaciones del trasplante hepático ha puesto de manifiesto un grave problema, la escasez

de injertos en relación a la demanda. Diferentes técnicas han ido surgiendo a lo largo de los años 90 para intentar paliar este grave problema.

Bipartición hepática (Split)

La técnica de la bipartición hepática o Split [12-14] permite el uso de un hígado para trasplantar a dos pacientes diferentes. Se desarrolló ante la dificultad de obtener hígados para pacientes pediátricos en los que, por la limitación de tamaño, se requerían injertos de pequeño volumen. Esta técnica comenzó utilizando un mismo hígado que se implantaba en un receptor pediátrico y en otro adulto (**Tabla 1**).

Centro	Autor	Año	Nº	Supervivencia Receptor	Supervivencia injerto	Complicaciones
Segmentos laterales izquierdos						
Los Angeles	Yersiz	2003	92	78%	68%	24%
Hamburgo	Broering	2001	49	82%	76%	28%
Birmingham	Noujaim	2001	49	N/A	N/A	>8%
Berlín	Sauer	2001	18	93%	87%	44%
Milán	Maggi	2001	11	89%	66%	23%
Houston	Kilic	2001	8	100%	100%	25%
Los Angeles	Ghobrial	2000	55	76%	N/A	N/A
Londres	Rela	1998	22	86%	82%	45%
Los Angeles	Goss	1997	12	100%	80%	25%
Hamburgo	Rogiers	1996	7	86%	71%	57%
Trisegmentectomía derecha Los Angeles						
Hannover	Yersiz	2003	71	79%	69%	34%
Hamburgo	Broering	2001	49	N/A	N/A	N/A
Birmingham	Noujaim	2001	37	N/A	N/A	>15%
Berlín	Sauer	2001	18	90%	90%	39%
Milán	Maggi	2001	16	86%	80%	12%
Houston	Kilic	2001	8	100%	100%	12%
Los Angeles	Ghobrial	2000	55	80%	N/A	N/A
Londres	Rela	1998	22	95%	95%	27%
Los Angeles	Goss	1997	14	86%	93%	19%
Hamburgo	Rogiers	1996	7	100%	100%	28%
<i>American Journal of Transplantation 2003; 3: 1.323-1.335</i>						Tabla 1

Los buenos resultados permitieron con posterioridad, el uso de este tipo de injertos realizar trasplantes a dos receptores adultos, uno de ellos de peso inferior a 60 Kg (**Tabla 2**) [15-17].

Centro	Autor	Año	Nº	Supervivencia Receptor	Supervivencia injerto	Complicaciones
Mineápolis	Humar	2.001	18	89%	89%	43%
Villejuif	Azoulay	2.001	34	81%	75%	24%
Mineapolis	Humar	2.001	12	83%	83%	58%
Hamburgo	Broering	2.001	12	93%	85%	N/A
Génova	Andorno	2.001	10	100%	80%	N/A
Bérgamo	Colledan	2.000	8	87%	63%	75%
Eppendorf	Gundlach	2.000	4	100%	100%	N/A
Villejuif	Azoulay	1.996	27	79%	78%	37%
<i>American Journal of Transplantation</i> 2003; 3: 1.323-1.335						Tabla 2

Donante vivo

El avance en la cirugía hepática y el desarrollo de las técnicas de bipartición llevó al desarrollo de otra técnica: el donante vivo. Esta técnica consiste en la escisión de un segmento de uno de los lóbulos del hígado de un donante compatible vivo y su posterior implante, generalmente a un familiar con relación sanguínea con el donante. S. Raia, fue el primer cirujano en describirla a finales de los 80 [18]. Esta técnica ha sido la principal alternativa para la realización de trasplante hepático en la población pediátrica, obteniendo el sector lateral izquierdo del donante (segmentos II y III). Posteriormente se comenzaron a realizar trasplantes hepáticos con donantes vivos en adultos, realizándose al principio con sectores laterales izquierdos. En 1.994 Y. Yamaoka publicó el primer caso de trasplante

hepático con el lóbulo derecho de un donante vivo [19]. En el año 2.000, en el Hospital Clinic i Provincial de Barcelona, se llevó a cabo con éxito, el primer trasplante hepático de donante vivo en España, realizado con el lóbulo derecho de un donante vivo adulto. Hoy día, su utilidad es mucho más discutida y parece que la tendencia actual es descendente.

Donante a corazón parado

La técnica con donante a corazón parado fue, en el inicio del trasplante hepático, la única fuente de órganos hasta que se aceptó el concepto de muerte cerebral. Muchos centros descartan en la actualidad el uso de estos donantes al no poderse precisar en muchas ocasiones el tiempo de isquemia caliente [20-25]. Por el contrario, numerosos estudios muestran que el trasplante de hígados y otros órganos, procedentes de donantes a corazón parado controlados, dan lugar a resultados semejantes a los obtenidos con donantes cadavéricos aunque con un mayor riesgo de complicaciones biliares [26-33].

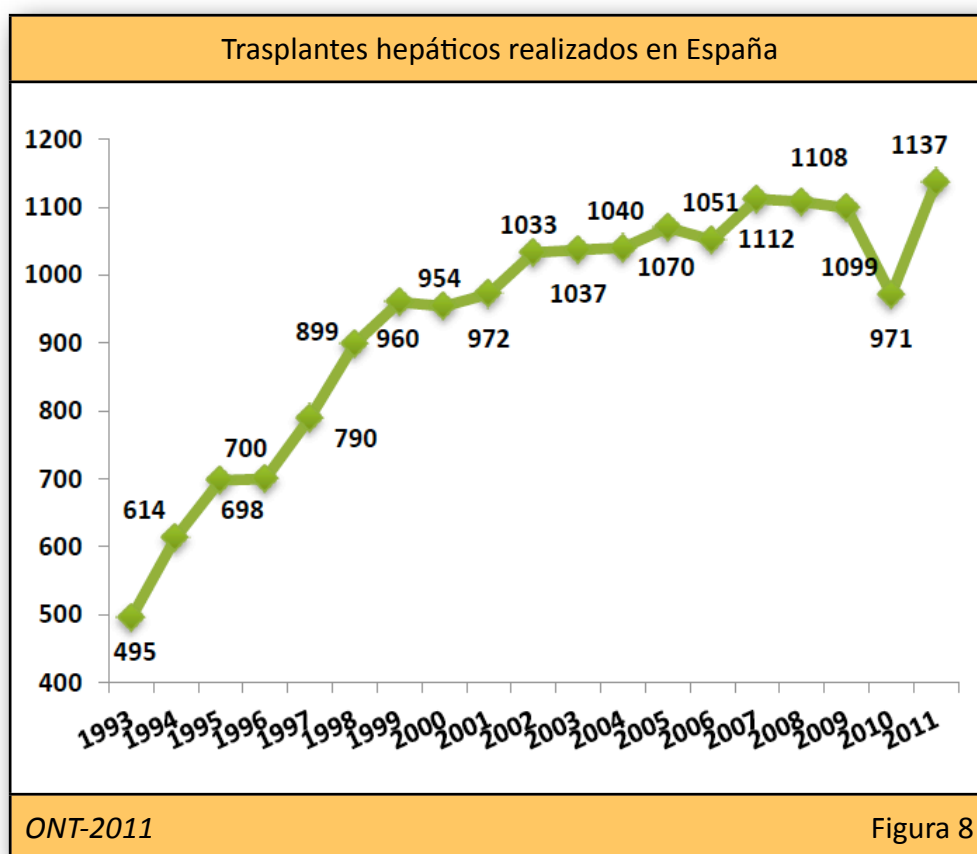
Trasplante dominó

Algunos pacientes con un hígado de estructura y función normal son sometidos en ocasiones a trasplante del órgano para controlar el avance de un trastorno metabólico que afecta gravemente a su salud. Esto es lo que sucede en pacientes con polineuropatía amiloidótica familiar (PAF).

La PAF es una enfermedad metabólica crónica, en la que el hígado posee una estructura y función normal excepto la síntesis de una proteína anómala denominada transferritina, que provoca el depósito de sustancia amiloide en varios órganos, sobre todo en el sistema nervioso. Es una enfermedad de instauración lenta en la que los síntomas comienzan a manifestarse entre la 2ª-3ª década de la vida, aunque en algunos casos tarda incluso 75 años en aparecer. El hígado nativo explantado de estos pacientes es macroscópicamente normal y útil para ser trasplantado a pacientes de edad avanzada o con tumores hepáticos de mal pronóstico en los que la supervivencia esperada tras el trasplante sea inferior al tiempo necesario para el desarrollo de los síntomas de PAF [34-38]. En estos casos se requiere previamente el consentimiento de aceptación de este tipo de injerto por parte del receptor.

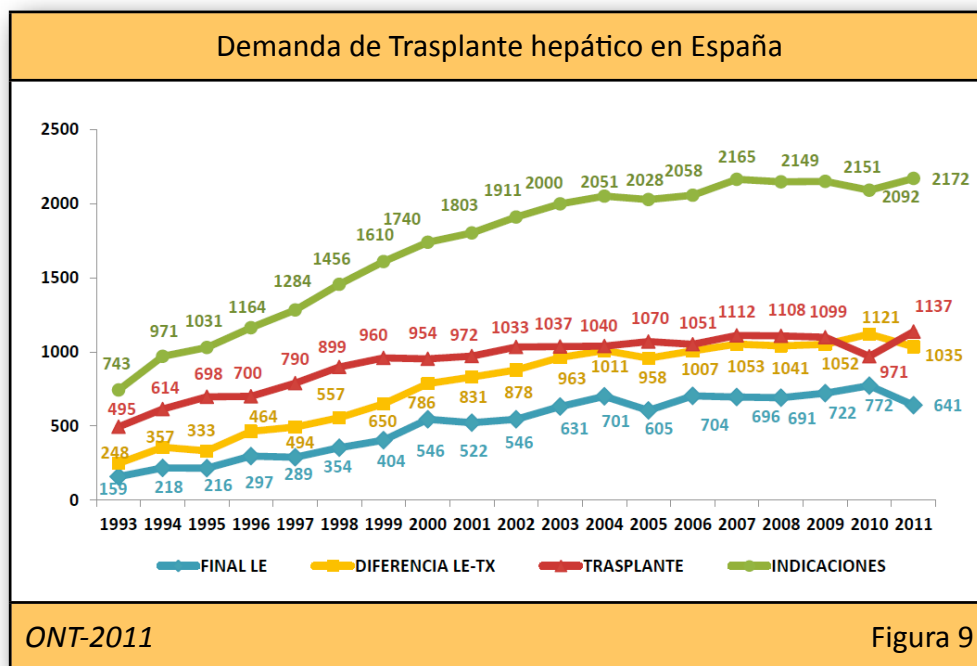
1.2.- TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA

La historia del trasplante hepático en España comienza en el año 1.984. El primero, fue realizado en en el Hospital de Bellvitge (Barcelona) por los doctores C. Margarit y Jaurrieta [39]. Desde ese momento y hasta finales del año 2.011 se han llevado a cabo más 12.584 trasplantes hepáticos (Figura 8).

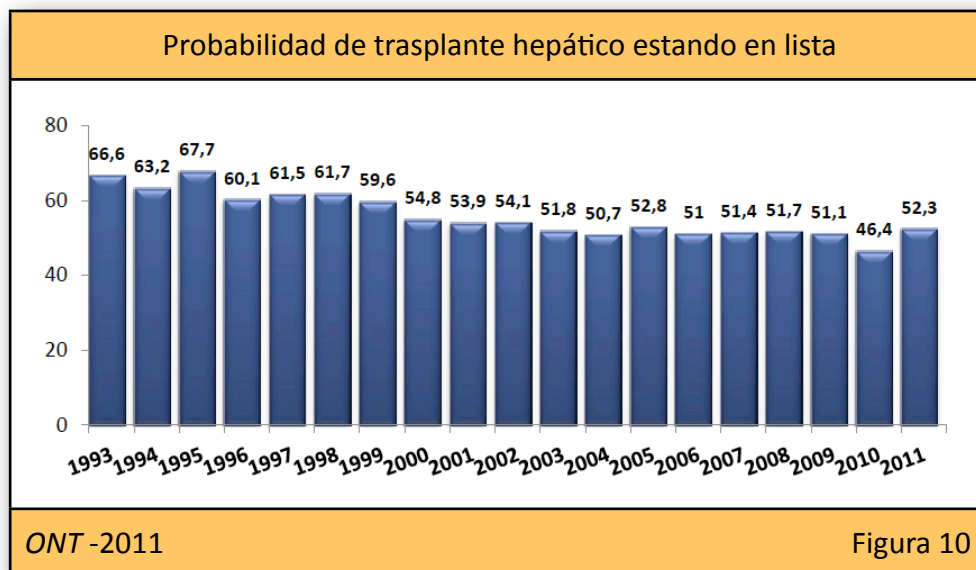


Desde 1.984 hasta el año 1.990 se realizaron 407 trasplantes de hígado, mientras que sólo durante el año 1.990 se realizaron 313 trasplantes hepáticos. A partir de ese año se ha comprobado un aumento paulatino y sostenido de la actividad trasplantadora en nuestro país.

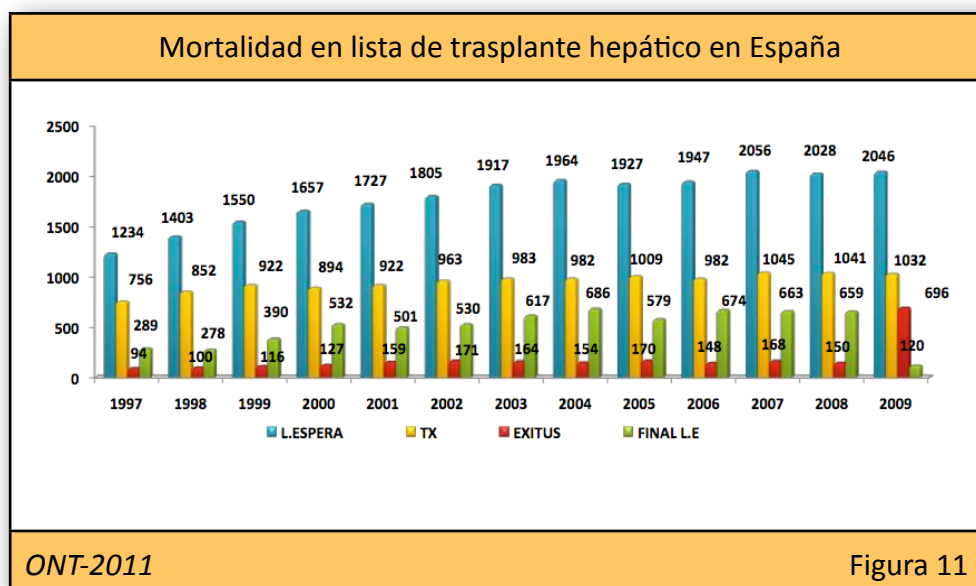
España se ha caracterizado siempre por ser un país con altas tasas de donación. En 1.989 la tasa de donantes por millón de población (p.m.p.) era del 14.3. Posteriormente esta tasa ha ido aumentando hasta 27 donantes p.m.p. en 1.995; 33.9 donantes p.m.p. en el 2.000; y 34.3 donantes p.m.p. en el año 2.009. Este aumento progresivo en las tasas de donación y los resultados obtenidos en cuanto a supervivencia de los paciente y los injertos ha llevado asociado un aumento del número de pacientes en lista de espera (**Figura 9**).



La probabilidad para ser trasplantado antes de los tres meses tras la inclusión en lista también se ha ido modificando con los años en la medida en que han aumentado las indicaciones de trasplante hepático. En 1.993, la probabilidad de trasplantarse antes de los tres meses de inclusión en lista era del 66.6 %; del 54.8 % en el 2.000 y del 52.3% en el 2.011 (**Figura 10**).



A diferencia de lo que cabría pensar, el aumento del número de pacientes en lista y la menor probabilidad de ser trasplantado no se ha traducido en un aumento en las tasas de mortalidad en lista oscilando en los últimos años entre el 7.6 y el 9% (**Figura 11**).



II.- CIRCULACIÓN HEPÁTICA

CIRCULACIÓN HEPÁTICA

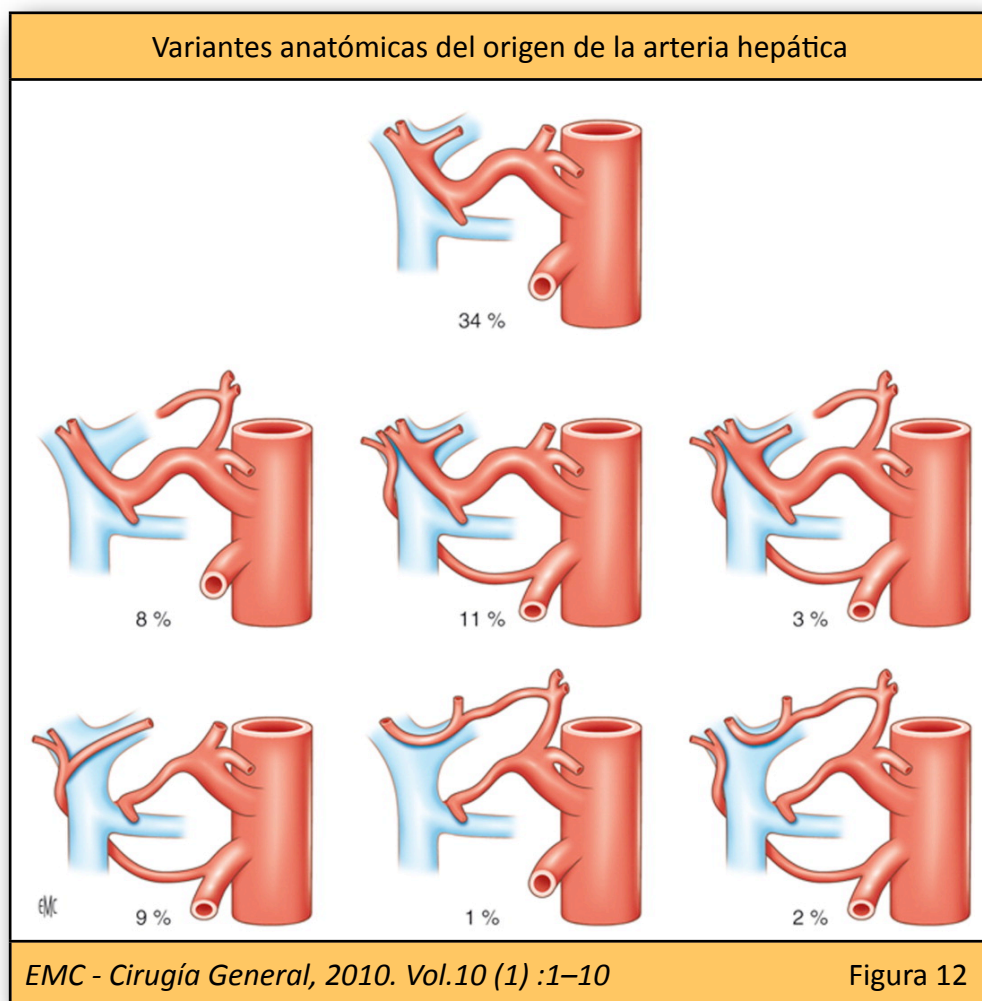
2.1.- ANATOMÍA DE LA CIRCULACIÓN HEPÁTICA

El hígado es un órgano que recibe aproximadamente un 30-40% del gasto cardiaco, actuando a modo de reservorio de la circulación sistémica. Presenta un doble aporte vascular a través de la arteria hepática y de la vena porta. La sangre oxigenada le llega por vía arterial, representando alrededor del 20% del flujo hepático total. La sangre portal, con menor grado de oxigenación, pero con mayor carga de nutrientes, aporta la mayor parte del flujo venoso que proviene del territorio esplácnico, y representa el 80% del flujo hepático total.

2.1.1.- Circulación arterial

La arteria hepática primitiva se origina en el tronco celíaco en más del 85% de los casos aunque se han descrito otras variantes anatómicas como el origen en la arteria mesentérica superior (3%), la aorta (1%) y, mucho más ocasional, en la coronaria estomáquica izquierda. Tras su origen en el tronco celíaco sigue horizontalmente por el borde superior del páncreas hasta alcanzar el ligamento hepatoduodenal. En este camino, la arteria hepática común da lugar a la arteria gastroduodenal, siendo el punto en el que la arteria hepática común pasa a denominarse hepática propia. Se localiza la izquierda del colédoco y en su ascenso se bifurcará en las arterias hepáticas lobares derecha e izquierda.

Mayor número de variantes anatómicas podemos encontrar en las ramas principales de la arteria hepática. La arteria hepática izquierda, hasta un 30% de los casos, puede originarse de la coronaria izquierda, pudiendo ser accesoria o única. Por su parte, la arteria hepática derecha tiene un origen en la arteria mesentérica superior hasta en el 17% de los casos (**Figura 12**).



Dentro del ligamento hepatoduodenal, próximo a la placa hiliar, la arteria hepática izquierda dará una rama medial y una lateral así como una rama para el lateral izquierdo del segmento I. Por su parte, la arteria hepática

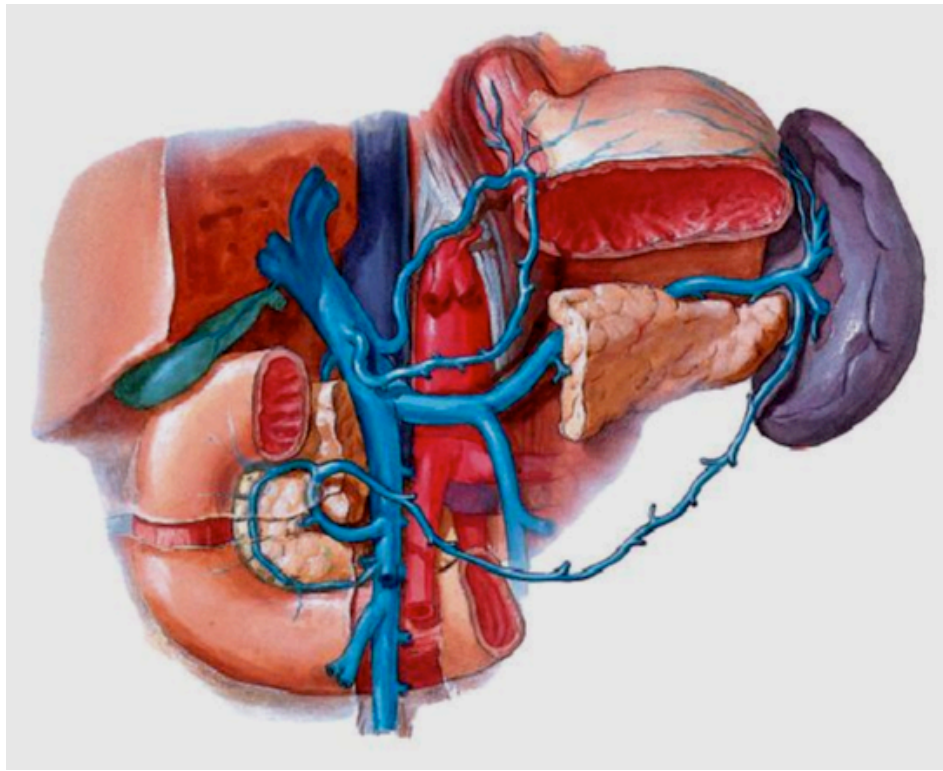
derecha se divide en arterias segmentarias que se subdividen en superior e inferior. La rama superior sigue el trayecto de la vena del segmento IV, para la porción posterior y lateral del segmento V. Una rama lateral irá a los segmentos VI y VII y una rama inferior, al VIII. Hasta en un 45% de los casos podremos encontrar otras variantes anatómicas distintas a las comentadas [40-42].

2.1.2.- Circulación portal

A.- Vena porta extrahepática

El eje portal está formado por tres grandes troncos venosos que vehiculizan la sangre desde estómago, bazo, páncreas e intestino hacia el hígado. El retorno de la sangre venosa del bazo y páncreas se realiza a través de la vena esplénica, a la que se van a unir un número variable de venas gástricas cortas y la vena mesentérica inferior, para constituir el denominado eje esplenomesentérico. A este tronco venoso espleno-mesentérico se le unirá posteriormente la vena mesentérica superior, que recibe la sangre venosa del intestino delgado, colon derecho y transversal. En ocasiones, la vena mesentérica inferior y la vena esplénica llegan al tronco venoso mesentérico superior de forma independiente. El tronco portal definitivo quedará completo con la vena coronaria para finalmente entrar en el hilio hepático (**Figura 13**).

Eje portal



Netter

Figura 13

El sistema portal presenta unas particularidades anatómicas y fisiológicas que lo hacen distinto del resto de los sistemas venosos del organismo: se sitúa entre dos redes capilares; la presión venosa que alcanza es superior a la del sistema venoso central y ello es debido a que tiene que superar la barrera de los sinusoides antes de llegar a la vena cava inferior; es un sistema venoso de conducción que carece de válvulas, facilitando la posibilidad de inversión del flujo en determinadas condiciones; está comunicado con el sistema venoso central por una red de colaterales que, en condiciones normales, no tienen ninguna implicación en la derivación de sangre desde un sistema a otro pero que, en casos de hipertensión portal,

se convierten en un mecanismo de escape de la sangre portal hacia el torrente sistémico.

Existen diferentes grupos de conexiones venosas entre la porta y el sistema venoso sistémico

a.-Esofágicas: Comunicaciones venosas entre la vena gástrica izquierda y las venas esofágicas inferiores, que acaban drenando en la vena cava superior a través de la ácigos.

b.-Rectales: Comunicaciones entre la vena mesentérica inferior y la vena cava a través de las venas hemorroidales e hipogástrica.

c.-Peritoneales: Las comunicantes de Retzius representan el sistema de comunicantes más importante. Ponen en relación a las venas mesentéricas y vena cava inferior a nivel intestinal, siendo muy frecuentes en duodeno, colon ascendente y descendente. Las comunicantes de Sappey forman sistema portal accesorio. Está formado por venas que penetran en la placa hiliar independientes de la porta. Se dividen en cinco grupos: gastroepiploico; cístico; nutricional; del ligamento suspensorio, formando un grupo de pequeñas venas que nacen en la pared anterior del abdomen y llegan al hígado a través del ligamento suspensorio; paraumbilical (**Figura 14**).

Conexiones sistémicas del territorio venoso portal

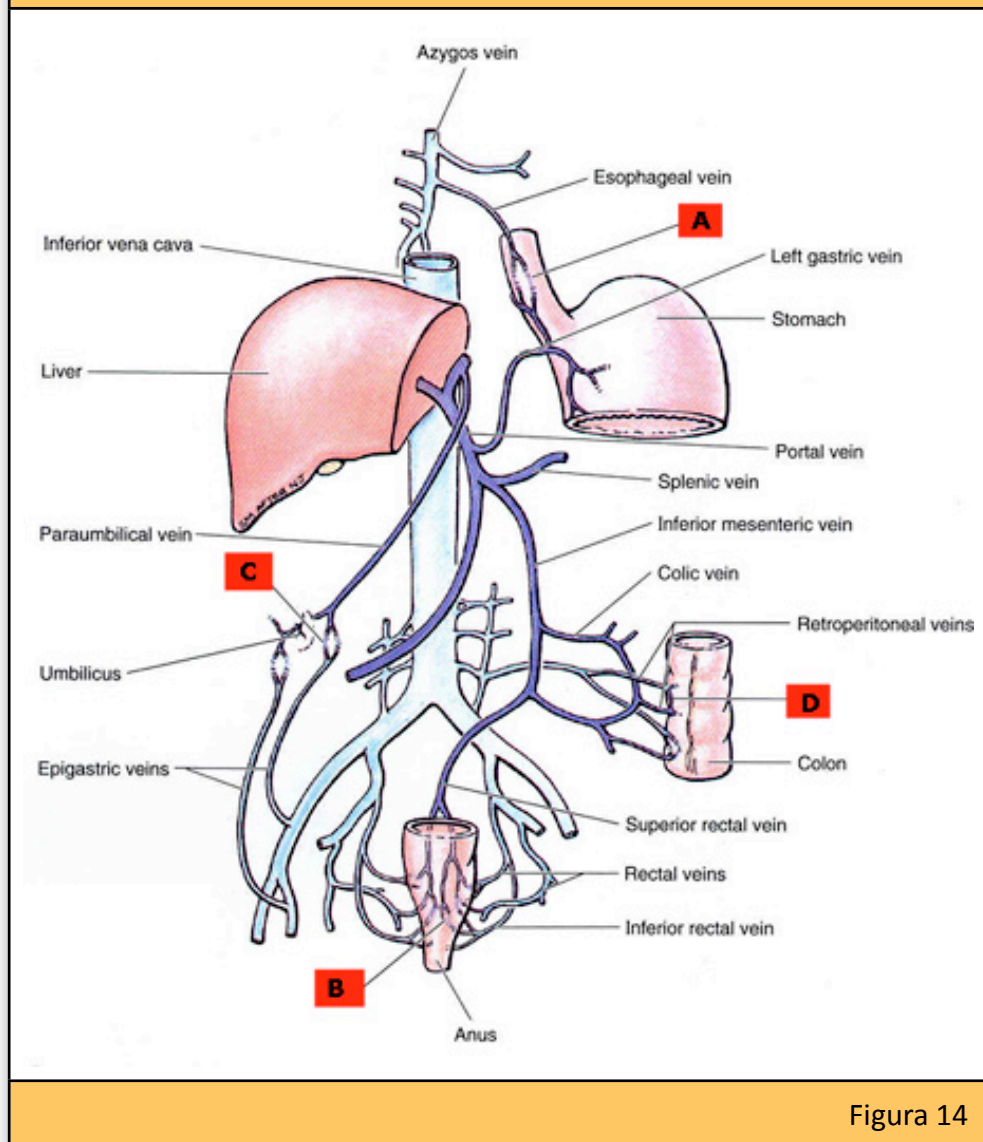


Figura 14

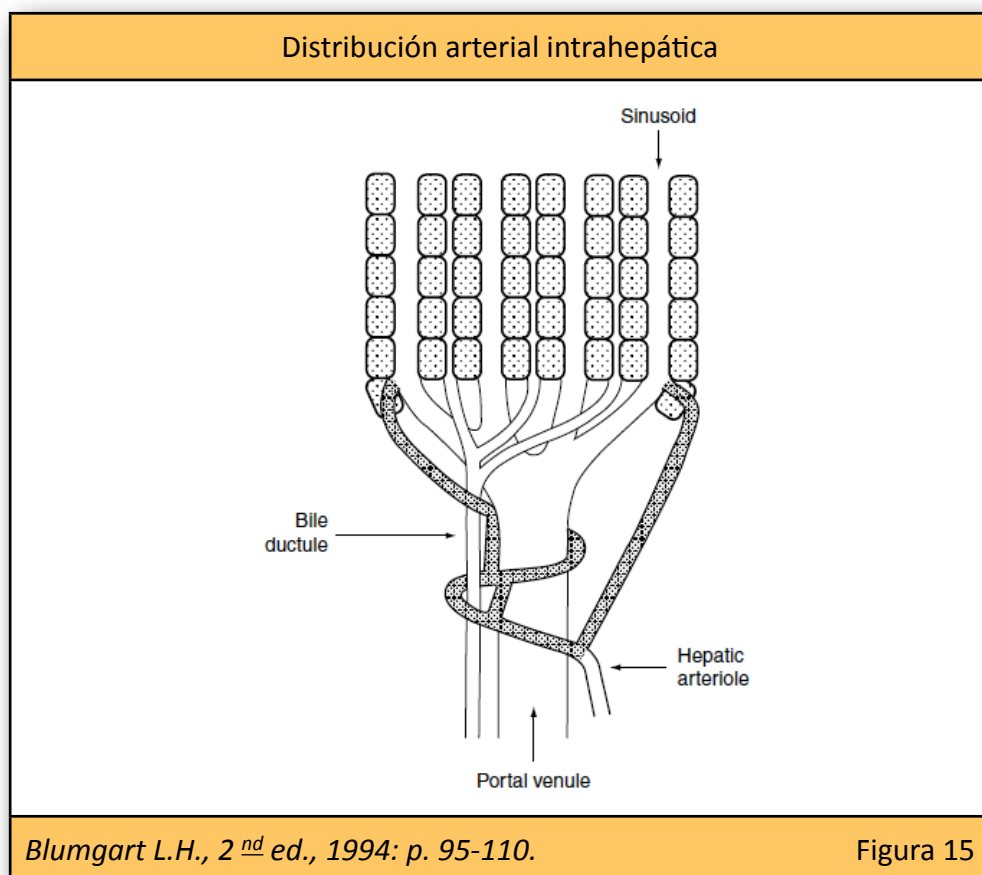
B.- Vena porta intrahepática

Una vez formado el tronco portal, tras un recorrido de 2-3 centímetros, se bifurca en dos troncos venosos principales, derecho e izquierdo. Al llegar al hígado, cada rama principal se divide en ramas segmentarias que se dividirán en subsegmentarias para recorrer los espacios perilobulillares. Desde estas venas perilobulillares surgirán nuevas ramas que acabarán en

los sinusoides donde se mezclarán con la sangre arterial. El drenaje del sinusoides se realiza a través de la vena centrolobulillar para finalizar en las venas suprahepáticas y, finalmente, en la cava inferior

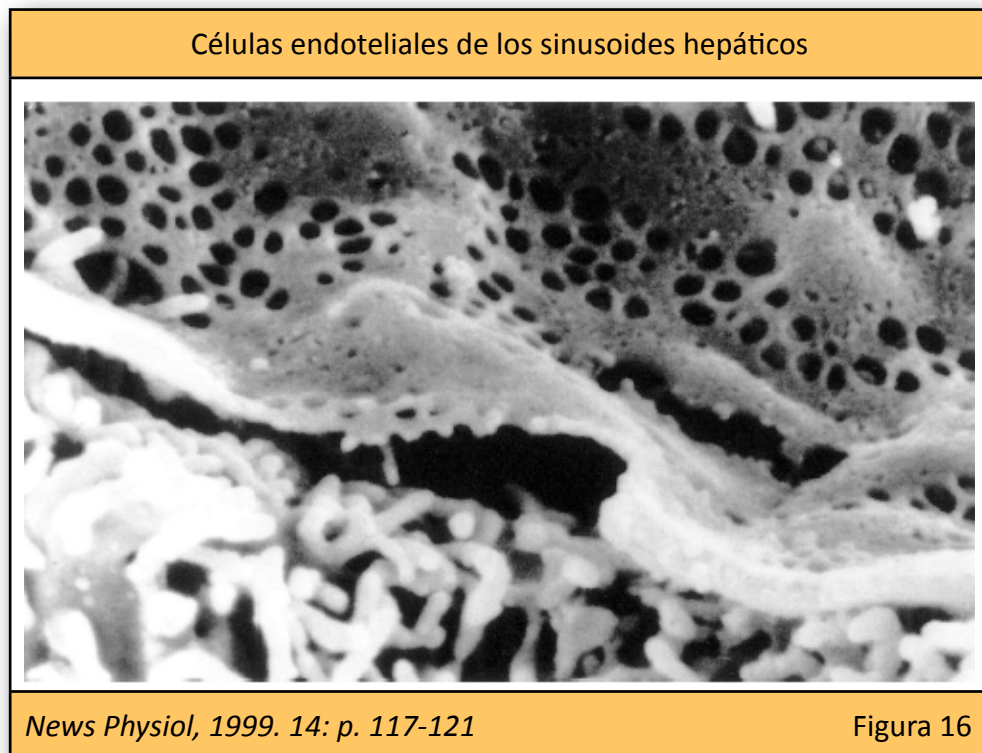
2.1.3.- Relaciones entre el árbol arterial y el sistema portal

En su distribución intrahepática, las arteriolas se disponen rodeando a las ramas venosas terminales enviando pequeñas ramas [43] (**Figura 15**) a las vénulas portales, al plexo capilar peribiliar, a la pared de las vénulas (en forma de vasa vasorum) y al tejido conectivo hepático.



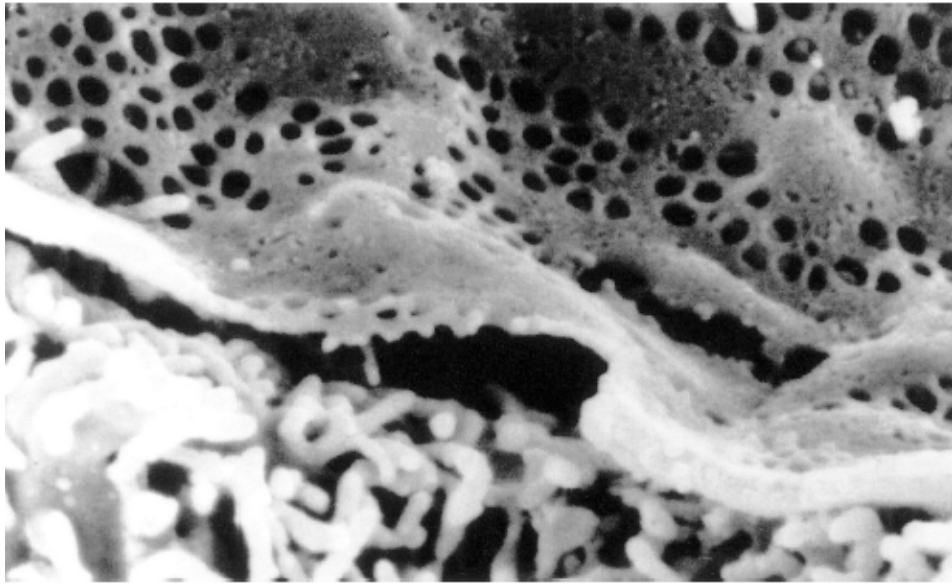
Las vénulas hepáticas, en su transición con el sinusoides, presentan un sistema esfinteriano funcional formado por las células endoteliales no fenestradas que recubren la luz vascular, una membrana basal y los pericitos, pero no se encuentran células musculares.

Los sinusoides están constituidos por una única línea de células endoteliales fenestradas (**Figura 16**). Por fuera del endotelio, y en el espacio de Disse, se sitúan las células estrelladas.



Las células estrelladas juegan un papel central en la regulación del flujo en los sinusoides hepáticos, formando parte del denominado esfínter eferente postsinusoidal [44] (**Figura 17**).

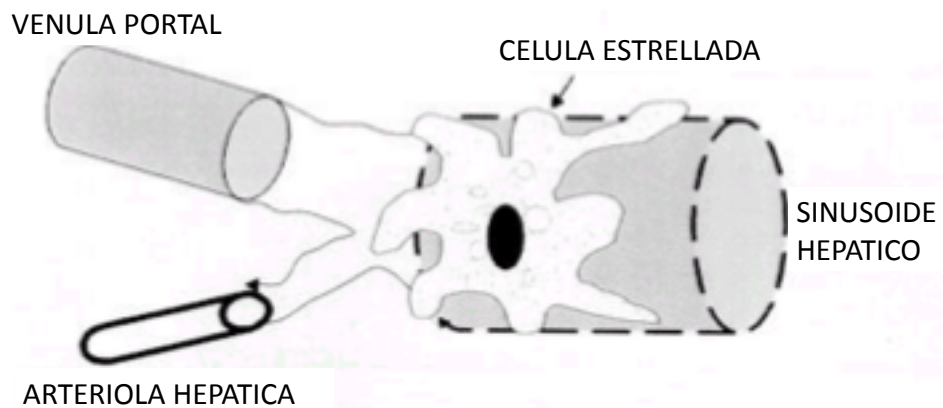
Células endoteliales de los sinusoides hepáticos



News Physiol, 1999. 14: p. 117-121

Figura 16

Anatomía de sinusoide hepático

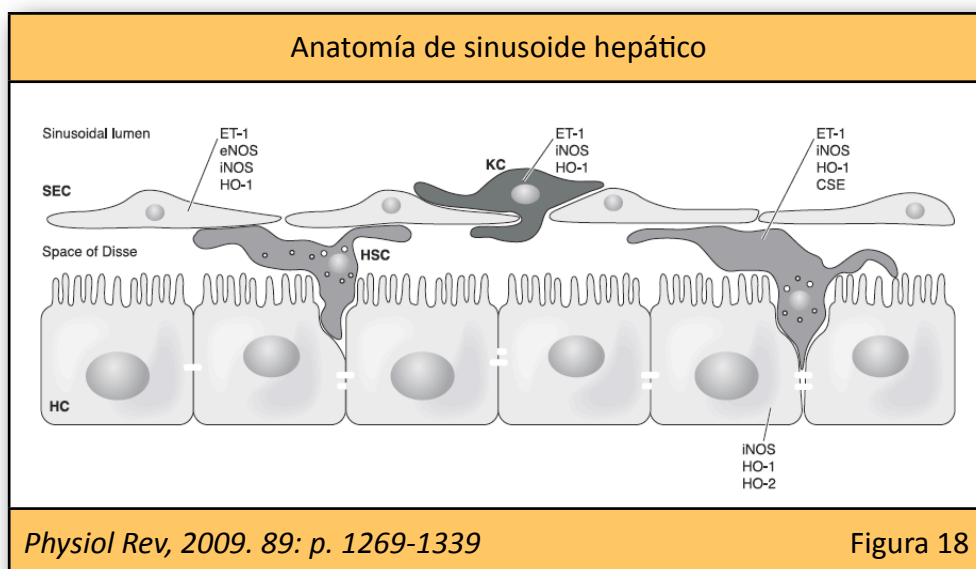


Physiol Rev, 2009. 89: p. 1269-1339 (Modificado)

Figura 17

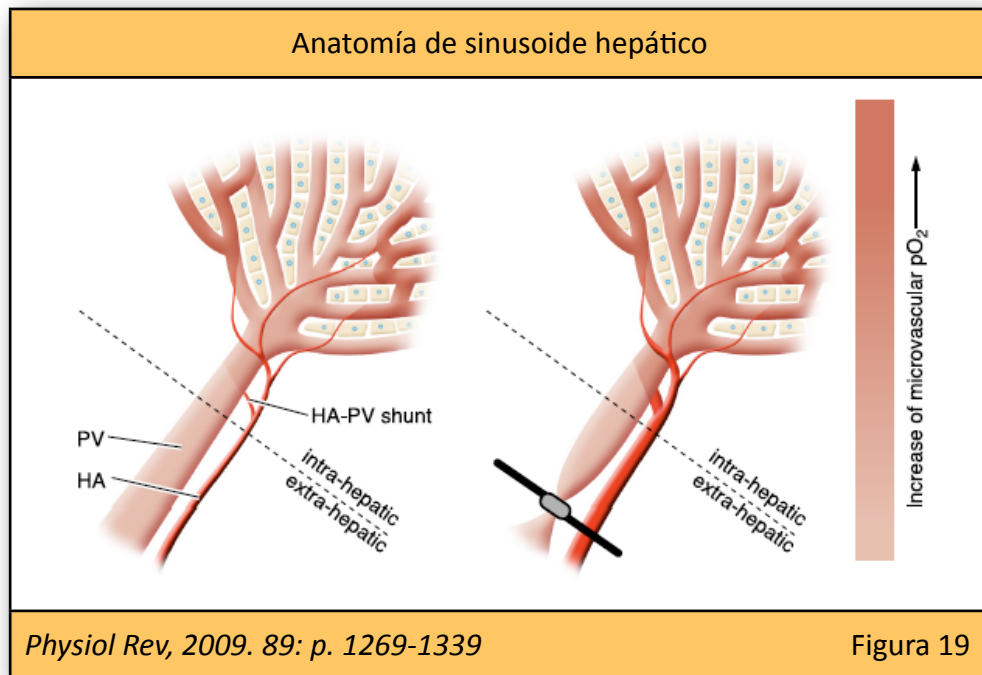
Las células de Kupffer se encuentran en la parte luminal del endotelio. Se localizan, de forma preferente, en los espacios periportales. Presentan largas protusiones que se introducen en la luz sinusoidal. Representan un

obstáculo al flujo y contribuyen en la regulación del flujo sinusoidal por su capacidad contráctil [45] (**Figura 18**).



2.2.- CIRCULACION HEPATICA

Los dos sistemas de aporte vascular del hígado están íntimamente relacionados. Existe lo que se ha denominado “respuesta buffer arterial hepática” que explica los cambios del flujo arterial como compensación a las modificaciones del flujo portal (**Figura 19**). El sistema arterial es capaz de compensar modificaciones del flujo portal de hasta un 25-60%. Por el contrario, el sistema portal es incapaz de compensar los cambios de flujo arterial [45]. Este sistema buffer se mantiene activo tras el trasplante hepático como han demostrado autores como Cantré [46].



Regulación del flujo sanguíneo hepático

El flujo sanguíneo hepático está regulado por la acción de múltiples sustancias vasoactivas que actúan en los sinusoides hepáticos sobre las células no parenquimatosas, incluyendo dentro de éstas a las células endoteliales, células estrelladas hepáticas y células de Kupffer. Estas sustancias vasoactivas (óxido nítrico, monóxido de carbono, endotelina y prostanoïdes) actúan por mecanismos autocrinos y paracrinos. La completa interrelación entre ellas no es del todo bien conocida. Las alteraciones que afecten a la función de estos grupos celulares y a la actividad de los mediadores involucrados en la circulación hepática juegan un papel trascendental en los trastornos circulatorios que acontecen en el hígado en el desarrollo de cirrosis, sepsis o durante el transplante hepático [45].

Las células endoteliales de los vasos juegan un papel fundamental en el control vasomotor. Se sitúan a modo de sensores entre la sangre y la pared del vaso, regulando la producción de mediadores que controlan el tono vascular, activación de las plaquetas y leucocitos, coagulación, crecimiento y muerte celular. El músculo liso de la pared es el responsable de mantener el tono vascular en respuesta a las sustancias vasoactivas y libera citoquinas y otros factores reguladores de crecimiento. El efecto final sobre el tono vascular va a depender del equilibrio entre los diferentes mediadores liberados, algunos de ellos con efectos antagónicos. Las modificaciones del flujo sobre el endotelio provocan la activación de la Proteína G, siendo uno de los primeros mecanismos en ponerse en marcha.

Control de la célula endotelial por la producción de óxido nítrico

El óxido nítrico es el principal mediador involucrado en el control de múltiples funciones cardiovasculares, inmunológicas y del sistema nervioso. La enzima responsable de la síntesis de óxido nítrico es la óxido nítrico-sintetasa (ONS). Esta enzima interviene en la transformación de la L-arginina en L-citrulina. Se han detectado tres isoformas de ONS: ONS inducible (ONSi), ONS endotelial (ONSe) y la ONS neuronal (ONSn).

La ONS endotelial es una proteína de membrana, dependiente del calcio, que se activa rápidamente con las modificaciones del flujo local y a través de estímulos químicos. Se encuentra unida a la membrana a través de su

extremo N-terminal mediante el ácido mirístico por el proceso de miristoilación.

El ON es un gas con propiedades típicas de los radicales libres, que actúa como mediador de gran inestabilidad y vida corta. Difunde libremente a través de las membranas celulares. Actúa estimulando la enzima guanilato-ciclase para catalizar la síntesis de guanosín-monofosfato cíclico (GMPc). El GMPc favorece la fosforilación de proteínas involucradas en la homeostasis del calcio intracelular, reduciendo los niveles de éste y, por consiguiente, provocando la relajación de la musculatura lisa y favoreciendo una vasodilatación.

A nivel hepático, la producción de ON depende de la ONSi. A diferencia de la ONSe, es independiente del calcio y muy dependiente de la expresión del gen de la ONSi. Esta enzima no se expresa de forma basal pero, la acción de sustancias como TNF- α , IL-1 β , y el interferón gamma, tienen la capacidad de inducir su transcripción en los hepatocitos, aunque es la IL-1 su estímulo más potente. Una vez expresada la enzima, sintetiza grandes cantidades de ON durante largos periodos de tiempo, independientemente de los estímulos hemodinámicos y mecánicos.

El efecto del ON sobre las células hepáticas va a depender del tiempo y tasa de exposición. Niveles bajos actúan como señales celulares. En niveles moderados, se comporta como una molécula de efecto citoprotector,

capturando radicales libres. En niveles altos, tiene un efecto citotóxico [47] .

2.3.- MEDICIÓN DE LOS FLUJOS INTRAOPERATORIOS

La medición de los flujos intraoperatorios se realiza clínicamente mediante la utilización de un “flow meter” ó medidor de flujo. En el mercado existen medidores de flujos aplicados a otros campos de la ingeniería utilizando mecanismos de medida diferentes en función de su aplicación. En el campo de la cirugía, la mayoría de los sistemas de medida de flujo se basan en el tiempo de tránsito (MFTT).

Bases físicas

Los medidores de flujo por tiempo de tránsito se basan en la tecnología Doppler pero no en el principio Doppler.

1.- Principio Doppler

Cuando un objeto se mueve en relación a una fuente emisora de sonido, la frecuencia del sonido recibido es diferente a la frecuencia del sonido emitido por la fuente. Cuando la fuente sonora se aproxima, la frecuencia del sonido aumenta de manera proporcional a la velocidad del movimiento (agudo). Cuando la fuente se aleja, la frecuencia del sonido disminuye (grave). A este efecto se denomina desviación Doppler y se representa por la fórmula:

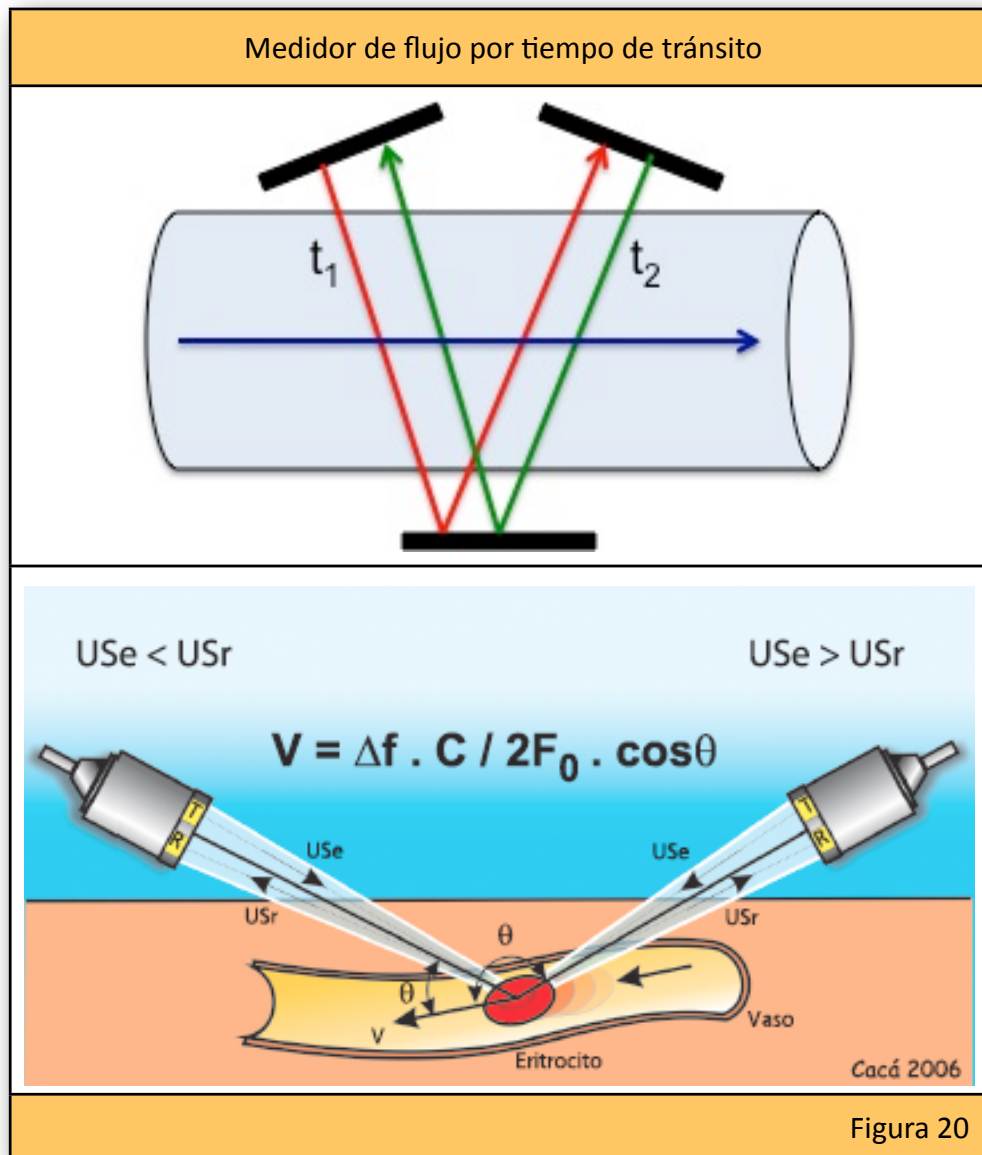
$$\Delta f = (2f_e \cdot v \cdot \cos\theta) / c$$

En la fórmula, (f_e) representa la frecuencia emitida, (v) es la velocidad del objeto en movimiento, (θ) es el ángulo de incidencia del sonidos, y (c) es la velocidad de propagación del sonido.

2.- Medidor de flujo por tiempo de tránsito

Los medidores de flujo por tiempo de tránsito se basan en la tecnología Doppler, pero no en el principio Doppler. El efecto Doppler emplea la transmisión de una onda continua y el MFTT emplea la transmisión de pulsos (**Figura 20**).

Aplicando el concepto Doppler sobre los componentes de la sangre, podemos medir la velocidad del flujo sanguíneo de un vaso. Si se dirige el sonido en la dirección del flujo, la señal recibida será distinta dependiendo que los componentes de la sangre se acerquen o se alejen del transductor. Cuando el ultrasonido viaja en contra de la corriente sanguínea, tarda más tiempo que el que viaja en el mismo sentido.



El sensor que utilizan los MFTT contiene dos transductores y un reflector. Los dos transductores se sitúan a un lado del vaso y el reflector, en el lado opuesto (**Figuras 21,22**). Esta disposición provoca un doble paso de ultrasonidos a través del vaso. El cristal situado en la dirección del flujo genera un pulso de ultrasonidos que es captado por el cristal de dirección contraria y viceversa. La diferencia de tiempo de tránsito dependerá del volumen de flujo de sangre [48].

Medición de flujo arterial intraoperatorio

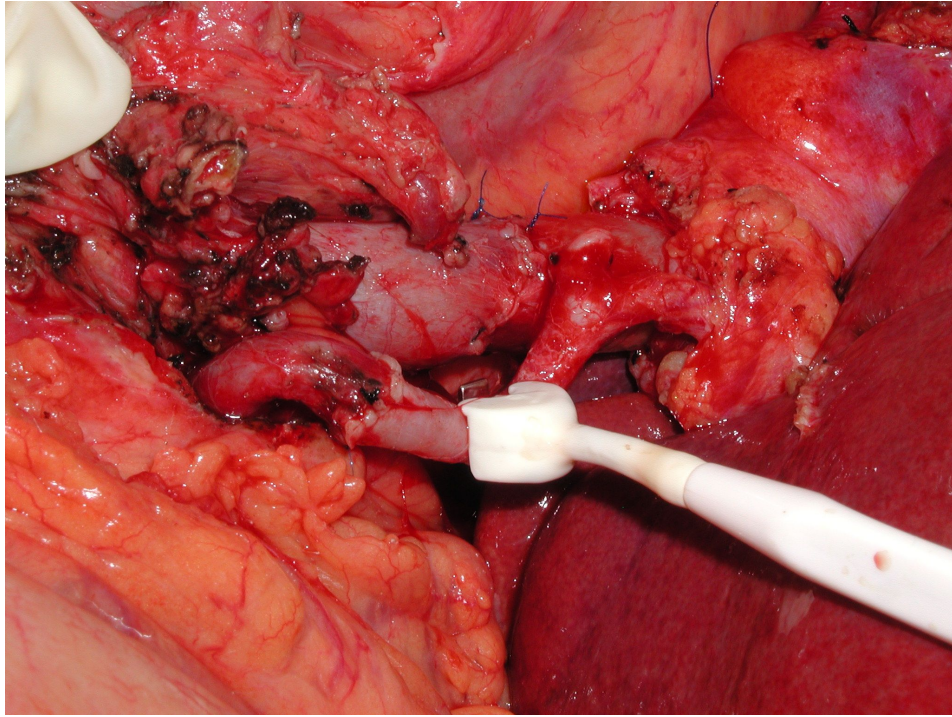


Figura 21

Medición de flujo portal intraoperatorio

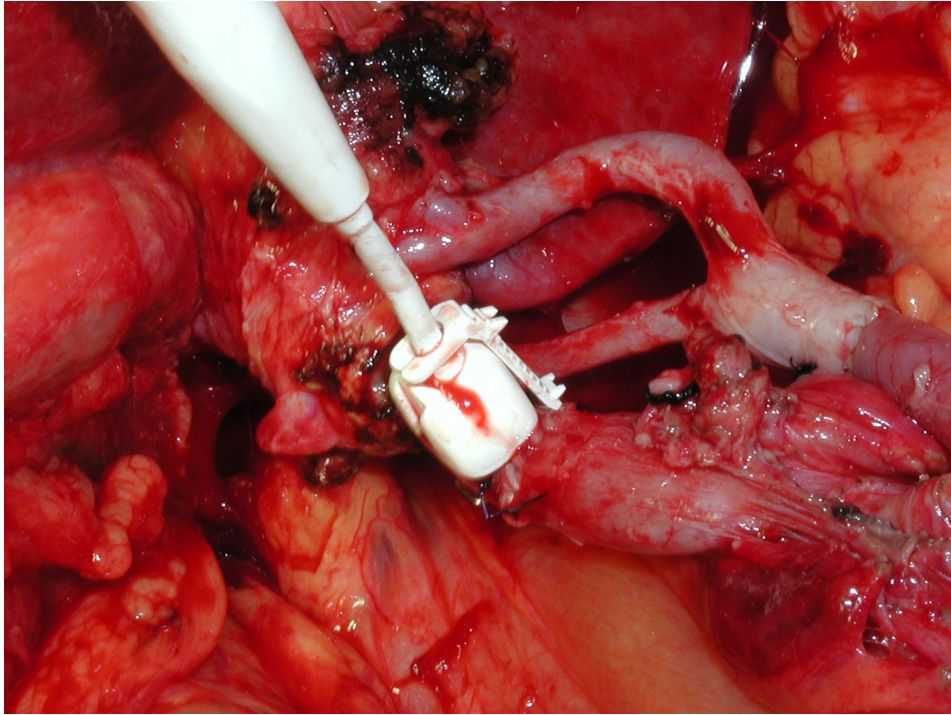


Figura 22

III.- FUNCIÓN DEL INJERTO.

FUNCIÓN DEL INJERTO

Los grandes avances técnicos y la obtención de fármacos con mayor capacidad inmunosupresora han conseguido mejorar la supervivencia de los receptores del trasplante hepático y le han convertido en el tratamiento de elección en niños y adultos con enfermedades hepáticas terminales, en el fracaso hepático agudo fulminante y en casos de hepatocarcinoma.

La supervivencia actual al año y a los cinco años se estiman en un 87.5% y 73.9% respectivamente. A pesar de ser unas cifras excelentes, uno de los factores que contribuyen a modificarlas es el grado de función inicial del injerto [49].

3.1.- FUNCIÓN PRECOZ

La función del injerto hepático está influenciada por factores como la calidad del órgano donante, el tiempo de isquemia (fría y caliente), los fenómenos de reperfusión, situación clínica del receptor, eventos perioperatorios y factores de tipo infecciosos e inmunológicos. Tras la cirugía es frecuente que el hígado trasplantado sufra un periodo de disfunción (DF). Su incidencia se estima en un 27% en los trasplantes de donación cadavérica. Esta DF o pobre función inicial suele ser reversible, gracias a la capacidad regenerativa del parénquima hepático aunque puede ser el origen de importantes complicaciones tardías desde el punto de vista

biliar, vascular e inmunológico. Si la DF inicial persiste se habla de fallo primario del injerto (FPI), siendo la forma más grave de DF, y causará la muerte del paciente a menos que sea retrasplantado con carácter urgente [50].

3.1.1.- Definición y grados de disfunción

No hay un consenso establecido en lo que se refiere a la definición de DF inicial del injerto tras el trasplante. La mayoría de los estudios se basan en factores poco específicos: niveles de transaminasas, niveles de albúmina, test de coagulación, persistencia de acidosis metabólica e hipotensión, fallo renal y estado neurológico [51-58], siempre que se descarten otras causas como que comprometan la función como sucede en las complicaciones vasculares. Sin embargo, la adecuada interpretación de estos valores clínicos y analíticos puede ser difícil en el postoperatorio inmediato [59].

Hoy día se utilizan varios términos que abarcan un espectro de diferentes grados de disfunción [60]. Así, podemos hablar de: no función primaria; no función inicial; fallo primario del injerto; disfunción primaria; y pobre función inicial (**Tabla 3**).

3.1.2.- Fallo primario

De forma genérica podríamos decir que la no función primaria del injerto se define como una forma extrema de daño de reperfusión que, en ausencia de factores técnicos o inmunológicos detectables, tiene como resultado un fallo hepático () [61].

En las últimas décadas han aparecido diferentes publicaciones que han intentado definir el grado de DF del injerto con objeto de establecer un pronóstico de mal función tardía.

Definición de disfunción del injerto tras trasplante hepático					
Autor	Nº Pacientes	Parámetros usados	Tiempo (días)	% Disfunción	
				FPI	Total
Greig 1989	-	AST, Producción de bilis, Grado de coagulopatía	3	-	-
Strasberg 1991	323	AST, TP	7	-	-
Ploeg 1993	168	AST, TP, Amonio	2-7	6	22
González 1994	125	ALT, TP, Producción de bilis	3	4	27
Maring 1997	710	AST, TP, Amonio	2-7	5	13
Deschenes 1998	313	Bilirrubina, TP, Encefalopatía	2-7	0	23
Rosen 1998	632	AST	3	7.6	-
Pokorny 2000		AST, TP, Prod. bilis, Soporte de coagulación	3	7	16
Nanashima 2002	93	AST/ALT	3	4	22
<i>Modif. Liver Transplantation 2010; 16: 172-180</i>				Tabla 3	

El grupo de Toronto (Greig y cols.) [62] clasificó el grado de disfunción del injerto en cuatro categorías dependiendo de las cifras de AST, producción

de bilis y datos de coagulación en las primeras 72 h. Se consideraba DFP a los casos con función III ó IV (**Tabla 4**).

Criterios de Greig de disfunción del injerto				
	Función			
	I	II	III	IV
AST U/L	< 1000	> 1000	> 2500	> 2500
Producción de bilis ml/día	> 40	> 40	< 40	0
Coagulopatía	Leve y mejora	Leve y mejora	Moderada	Grave
<i>Transplantation 1989; 48: 447-53.</i>				Tabla 4

En 1.991, Strasberg [63] establece como criterios de DFP la presencia de:

- AST (GOT) > 1.500 UI/dl
- Persistencia de un tiempo de protrombina (TP) mayor de 20 segundos durante la primera semana postrasplante.

En 1.993, Ploeg [53] y colaboradores definen dos grados de DF primaria:

- **Pobre función inicial:**

- AST > 2.000 UI/L.
- TP > 16 segundos en los días 2-7 postrasplante.

- **No función primaria:** Es la forma más grave de DF. Se define por la necesidad de retrasplante o muerte durante la primera semana postrasplante.

En 1.994 se publican los criterios de González y cols. [64] del grupo de trasplante hepático del Hospital Clinic de Barcelona. Este grupo establece una gradación de la DF en base a parámetros bioquímicos y clínicos obtenidos en las primeras 72 horas del trasplante (**Tabla 5**).

Criterios de González	
Parámetro	Valor asignado
AST <div>< 1.000</div> <div>1.000-2.500</div> <div>> 2.500</div>	<div>1</div> <div>2</div> <div>3</div>
Actividad Protrombina (%) <div>> 60</div> <div>> 60 mientras recibe plasma</div> <div>< 60 a pesar del plasma</div>	<div>1</div> <div>2</div> <div>3</div>
Producción de bilis (ml/24 h) <div>> 100</div> <div>40-1.000</div> <div>< 40</div>	<div>1</div> <div>2</div> <div>3</div>
<i>Hepatology 1994; 20: 565-573</i> <div>Tabla 5</div>	

El valor calculado resulta de la suma de los valores asignados a cada parámetro. De esta forma se podrían diferenciar tres grados de función del injerto:

- **Disfunción severa**.....valor de 7-9 puntos.
- **Disfunción moderada**.....valor de 5-6 puntos.
- **Buena función**.....valor de 3-4 puntos.

Silberhumer (2.007) ha propuesto recientemente una nueva clasificación que recoge la variedad de eventos que pueden suceder durante los primeros cinco días tras el trasplante [65]:

- **Buena función:** AST máxima de 1.000 UI/L y TP > 50%.
- **Función límite:** AST 1.000-2.500 UI/L y necesidad de factores de la coagulación menos de 2 días.
- **Pobre función inicial:** AST > 2.500 UI/L y necesidad de factores de la coagulación más de 2 días.
- **No función primaria:** necesidad de retrasplante durante la primera semana.

Utilizando la clasificación de la United Network for Organ Sharing (UNOS) del 2.009, se denomina **disfunción primaria** (DFP) a aquellos casos de hígados que no recuperan una función normal y precisan un retrasplante urgente en los primeros 10 días tras el trasplante. Bioquímicamente, la DFP se define por la presencia de:

- Niveles de AST ≥ 5.000 UI/L.
- International normalized ratio (INR) ≥ 3 .
- Acidosis: pH ≤ 7.3 y/o una concentración de lactato en sangre \geq a dos veces el valor normal.

El grupo de Berlín, en su publicación del año 2010 firmada por Johan Friso afirma que los parámetros bioquímicos no constituyen una herramienta útil en la predicción de la malfunción del injerto. En su caso identificaron al LÍMAx como única variable independiente capaz de predecir la malfunción antes que clínicamente fuese significativa [66].

3.1.3.- Fallo secundario

El curso normal de un trasplante hepático puede alterarse por un gran número de posibles eventualidades que pueden traer como consecuencia la pérdida final del injerto y del paciente.

A) Complicaciones arteriales

Una adecuada perfusión arterial es fundamental para el conseguir la mejor función del injerto hepático. En el postoperatorio de un trasplante pueden suceder episodios de trombosis arterial, aparición de estenosis segmentarias, aneurismas y pseudoaneurismas así como un síndrome de robo de sangre arterial que pueden comprometer la vascularización arterial y, por tanto, la viabilidad del injerto [67-69].

La trombosis de la arteria hepática (TAH) ocurre entre un 3%-14% de los pacientes trasplantados, siendo más frecuente en el trasplante pediátrico. Representa la complicación arterial más frecuente. El curso clínico es variable y depende del momento de aparición y de los factores que la

originen. En ocasiones cursa de forma asintomática mientras que otras, tiene un curso catastrófico requiriendo frecuentemente un trasplante urgente y asociándose a una mayor morbilidad. La mortalidad global asociada a la TAH es de un 55% mientras que la tasa de trasplante puede llegar al 80%, lo que da idea de la magnitud del problema (**Tabla 6**).

Complicaciones arteriales				
Centro	Nº trasplantes	% TAH	% trasplante por TAH	% mortalidad por TAH
Nebraska, 1991	267	4.1		
Múnich, 1995	246	8.9	36.4	54.5
Burdeos, 1995	165	4.9	25.0	12.5
Pittsburg, 1996	492	3.5		
Wisconsin, 1996	184	8.2		
Los Angeles, 1996	680	1.6	45.5	54.5
Cincinnati, 1996	140	6.4	55.6	
Miami, 1997	289	3.1		
New York, 1997	1.026	3.1	50.0	21.9
Barcelona, 1998	203	4.9	66.7	55.6
Murcia, 1999	300	4.0	83.3	25.0
Barcelona 1999	475	7.5	57.1	8.6
Bolonia, 2001	429	3.5	60.0	
Birmingham, 2001	1.097	5.2		
Berlin, 2001	1.192	2.5	46.7	13.3
Bussuttil 2009	4.234	11.8	75.0	11.7
<i>Modificada. de Liver Transplantation 2003; 9(6): 612-20</i>				Tabla 6

La TAH aguda puede conducir a una DFP o a un FPI, especialmente si la trombosis es precoz. En los casos de trombosis tardías la principal lesión recaerá sobre la vía biliar.

Los principales factores de riesgos involucrados en la aparición de una TAH se pueden dividir en: problemas técnicos, manipulaciones previas de la

arteria hepática en pacientes trasplantados por hepatocarcinomas y que han recibido tratamiento con quimioembolización transarterial [70]; factores hemodinámicos durante la cirugía (especialmente los episodios de hipotensión); factores inmunológicos; tiempos de isquemia prolongados (mayor índice de lesiones de reperfusión) y estados de hipercoagulabilidad (deficiencia de antitrombina-III; administración de procoagulantes en el acto quirúrgico: plasma fresco congelado o el factor VII) [71].

La mayoría de los grupos utilizan la ecografía Doppler en el postoperatorio inmediato para confirmar la permeabilidad de la arteria hepática, al tratarse de una prueba barata, fácil y que se puede realizar sin necesidad de desplazar al paciente. En caso de dudas, es mandatorio la realización de un angio-TAC o arteriografía [72, 73].

El tratamiento de la TAH aguda es discutido y va a depender del estado clínico del paciente. Hay autores como Langnas [74] que defienden la revascularización precoz. Otros como Stange [75] defienden un intento de fibrinólisis con rt-Pa durante la angiografía ya que la revascularización quirúrgica precoz tiene un elevado porcentaje de retrombosis y un alto riesgo de insuficiencia del injerto. En cualquier caso, si se detecta una trombosis arterial precoz, hay que ofrecer alguna de las posibilidades de tratamiento porque la evolución de una TAH aguda es radicalmente distinta de una TAH tardía en las que las posibilidades de tratamiento de las

secuelas de la trombosis arterial permiten un mayor margen de maniobras, especialmente en lo que se refiere a las complicaciones biliares.

El retrasplante como tratamiento de la TAH actualmente queda reservado para los casos de FPI o DFP severa así como para los casos de daño biliar difuso tardío, requiriendo siempre una valoración individualizada de cada caso.

B) Complicaciones de la vena porta

La trombosis portal (TVP) tiene una incidencia del 3-7% en los enfermos trasplantados. Su aparición puede tener un desenlace fatal para el paciente [76-78]. Los principales factores implicados son: los problemas técnicos, la tromboendovenectomía durante el trasplante por trombosis previas, venas de pequeño diámetro, esplenectomía previa y el uso de injertos para la reconstrucción de la vena.

El tratamiento de la TVP básicamente consiste en la reexploración quirúrgica con trombectomía y reanastomosis. El fracaso del intento de revascularización desemboca en la necesidad de retrasplante urgente o en la muerte del paciente [79].

En la serie de Bussuttil y cols. [79], la incidencia de TVP en un total de 4.234 pacientes fue de un 2% (84 casos). El 65% fue de aparición precoz y un 35% tardía. La mayoría se presentó con una elevación de los niveles de

transaminasas (64%) mientras que el resto presentó ascitis o hipertensión portal con hemorragia gastrointestinal. El fallo del injerto fue evidenciado en más del 75% de esos pacientes.

C) Complicaciones de la vena cava

La técnica inicialmente descrita por Starzl [80] para el trasplante hepático incluye la resección hepática completa, incluyendo todo el segmento de vena cava retrohepática. La oclusión completa de la vena cava infrahepática y la porta produce una reducción importante del gasto cardíaco y de la presión arterial, lo que condiciona una hipoperfusión de los órganos, que puede llegar a ser crítica. En 1.968 Calne y Williams [10] describieron la técnica del piggy-back con preservación de la vena cava retrohepática. Inicialmente fue desarrollada para su aplicación en el trasplante pediátrico aunque, con posterioridad se hizo extensivo su uso al adulto y, en la actualidad, es ampliamente aceptada como la técnica de elección en el trasplante hepático adulto.

Actualmente, las complicaciones de la vena cava con la técnica del piggy-back son escasas pero su incidencia alcanza el 4% y son responsables de una tasa de mortalidad cercana al 0.7% aunque la mortalidad estimada a los 3 meses se aproxima al 17% [81].

D) Infección por Citomegalovirus

La infección por citomegalovirus (CMV) es muy frecuente en los tres primeros meses postrasplante. Se estima que el 75% de los receptores de órganos sólidos se infectan de novo o tienen una reactivación de una infección por CMV. En el caso concreto de los receptores hepáticos, sucede en un 18-29% de los casos [81]. La incidencia disminuye drásticamente en aquellos pacientes que reciben profilaxis con valganciclovir y ganciclovir oral. La infección por este virus tiene impacto sobre la supervivencia del paciente y el injerto [82, 83]. El principal factor de riesgo para el desarrollo de una infección por CMV es el estado serológico en el cruce donante / receptor, especialmente en casos de donantes positivos / receptores negativos [84]. Otros factores que se han visto involucrados son: el rechazo agudo, el género femenino, el uso de altas dosis de micofenolato y corticoides y el estado inmunológico del paciente.

La manifestación de una infección por CMV puede ser indistinguible de un cuadro de rechazo agudo, requiriendo, con frecuencia, una biopsia hepática para establecer el diagnóstico diferencial. El impacto de la infección por CMV va más allá de las manifestaciones generales u órgano-específicas motivadas por la afectación orgánica. La infección produce un efecto inmunomodulador [85]. Es un potente regulador de aloantígenos, aumenta el riesgo de rechazo agudo y de disfunción crónica del injerto así como una mayor incidencia de aparición de rechazo ductopénico y de problemas vasculares, especialmente trombosis de la arteria hepática, por su especial

afectación de las células endoteliales [86]. No menos importante resulta la mayor predisposición que tienen los pacientes con infección por CMV a presentar otros tipos de infecciones oportunistas (**Tabla 7**). La infección por CMV tiene especial importancia cuando se asocia a infección por VHC, acelerando el curso de la recurrencia por VHC tras el trasplante [87].

Efectos de la infección por CMV	
Efectos directos	Efectos indirectos
Síndrome por CMV <ul style="list-style-type: none"> - Fiebre - Mielosupresión - Malestar general Enfermedad por invasión tisular <ul style="list-style-type: none"> - Síntomas gastrointestinales - Hepatitis aguda - Pneumonitis - Retinitis Muerte	Rechazo agudo Rechazo crónico Ductopenia Recurrencia del VHC Infecciones oportunistas <ul style="list-style-type: none"> - Hongos - Nocardia - Superinfección bacteriana - Infección por virus Epstein-Barr - Infección por VHH-6 y VHH-7 Trombosis arterial Muerte
<i>Adapt. World J Gastroenterol 2008; 14(31): 4849-4860</i>	

Tabla 7

E) Rechazo

Puede presentarse de forma aguda o crónica. El agudo lo presentan el 20-40% de los pacientes. Ocurre en un 85% de los casos dentro del primer mes postrasplante. La biopsia hepática es fundamental para el diagnóstico de rechazo como causa de la disfunción del injerto siendo típico el hallazgo de inflamación portal y de los conductos biliares. Los pacientes que tiene más riesgo de desarrollar un episodio de rechazo agudo son aquellos que presentan una edad inferior a 30 años, y los que han sido trasplantado por

hepatitis autoinmune o por fracaso hepático agudo fulminante. Por el contrario, presentan menos riesgo de rechazo agudo los pacientes con una edad superior a los 60 años, y quienes han sido trasplantados por hepatopatía de origen alcohólica.

La pauta inicial de inmunosupresión postrasplante juega un papel fundamental en la incidencia de episodios de rechazo agudo. Los regímenes basados en tacrólimus parecen tener una incidencia inferior que aquellos basados en ciclosporina. Recientes estudios han comunicado índices de rechazos inferiores al 14% en pacientes con pautas de inmunosupresión basadas en tacrólimus y un inhibidor m-Tor [88].

El rechazo crónico ha bajado en incidencia de manera importante en la última década estimándose en un 4%. La razón de este descenso se basa en los mejores regímenes de inmunosupresión y en el más eficaz y rápido diagnóstico de los episodios de rechazo agudo mediante la biopsia hepática [89]. Típicamente se caracteriza por ductopenia y arteriopatía obliterante.

3.2.- FUNCIÓN TARDÍA DEL INJERTO

El buen funcionamiento del hígado trasplantado depende de un gran número de factores que, de una forma genérica, pueden englobarse en cinco grandes grupos: factores del donante y del mantenimiento del órgano hasta su extracción; factores de los procesos de preservación; factores

dependientes de la técnica y de eventos intraoperatorios; complicaciones postoperatorias del receptor (precoces y tardías, ya expuestas en otros apartados de este trabajo); así como la recidiva de la enfermedad de base.

3.2.1.- Características del donante

La necesidad de aumentar el número de órganos para cubrir la demanda de trasplantes en un número creciente de indicaciones lleva asociada la necesidad de utilización de órganos de riesgo que pueden conducir a una mala función inicial y aumentar la morbilidad del procedimiento. El uso de estos órganos que provienen de donantes con características especiales y que en otros tiempos eran consideradas como poco recomendables para considerarlos válidos, han puesto en auge el término de ***“órgano marginal”***, también denominados órganos de ***“donantes con criterios expandidos”***. Cada vez son mayores los datos publicados en los que se aprecian buenos resultados con la utilización de estos órganos [51, 55, 90, 91]. La definición de lo que consideramos órgano marginal no es universal y se ha venido modificando en los últimos veinte años pero en casi todas las definiciones se incluyen datos referentes a la edad, obesidad, antecedentes médicos adversos, días de estancia del donante en unidades especiales previos a la donación, eventos hemodinámicos (episodios de hipotensión, requerimientos de drogas vasoactivas, parada cardíaca), infecciones o neoplasias en el donante, posible daño estructural hepático (tóxicos, esteatosis, infecciones por virus de la hepatitis) alteraciones bioquímicas (niveles de bilirrubina y transaminasas, niveles de sodio

plasmático) y grado de esteatosis. Un ejemplo de definición de órgano marginal puede ser el de la Asociación Médica Alemana [92] (**Tabla 8**).

Definición de órgano marginal de la Asociación Médica Alemana	
<p>Edad del donante > 65 años.</p> <p>Estancia en UCI con ventilación mecánica > 7 días.</p> <p>Esteatosis (calculada mediante biopsia) > 40%.</p> <p>Pico de natremia > 165 mmol/l.</p> <p>ALT ó AST tres veces por encima de lo normal.</p> <p>Bilirrubina sérica total > 3 mg/dl.</p> <p>Serología positiva para virus de la hepatitis</p> <ul style="list-style-type: none"> - Positividad para el antígeno de superficie (AgHBs) del virus de la hepatitis B (VHB). - Positividad para el anticuerpo anticore (antiHBc) del VHB. - Positividad para anticuerpos contra el virus de la hepatitis C. <p>Sepsis con cultivos positivos.</p> <p>Meningitis activa.</p> <p>Historia de tumores extrahepáticos.</p> <p>Antecedentes de consumo previo de drogas de abuso.</p>	
<i>Nephrol Dial Transplant, 2007. 22(8): p. viii 29-viii 36.</i>	Tabla 8

A) Edad del donante

El límite de edad superior para la donación nunca se ha podido concretar. En los primeros momentos del trasplante hepático, los órganos de donantes de más de 50 años eran considerados de riesgo y potencialmente problemáticos por la alta incidencia de DF y FPI. Hoofnagle y colaboradores [93], en una serie prospectiva de 772 trasplantes, comprobaron que la supervivencia global del injerto a los 3, 6, 12 y 24 meses del trasplante era

inferior en los donantes de más de 50 años frente a los de donantes más jóvenes. De igual forma se afectaba la supervivencia de los pacientes a los 3 meses siendo ésta del 88% frente al 94%, existiendo también una mayor tasa de retrasplante en estos tres primeros meses en el grupo de donantes mayores de 50 años.

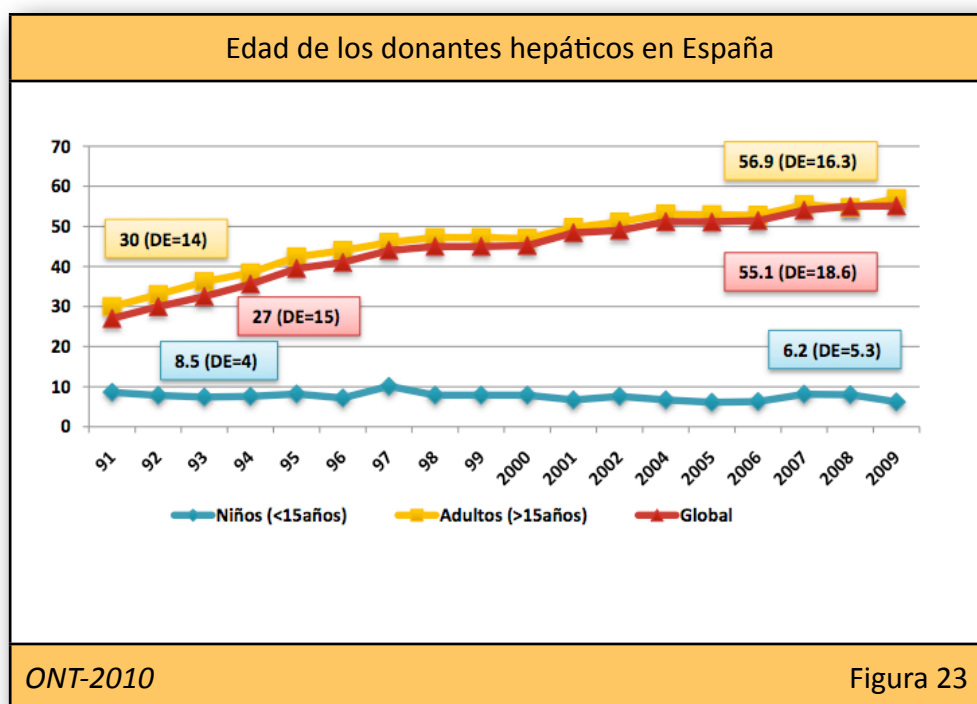
Gayowski [94] publicó los resultados de su estudio prospectivo en los que la edad del donante se mostró como un factor independiente en la predicción de la mortalidad del trasplante.

Deschênes [95], en un estudio de 122 trasplantes, comprueba como los hígados de donantes mayores de 50 años presentan mayor grado de daño isquémico en biopsias obtenidas tras la revascularización del injerto. La mayoría de los órganos tenían necrosis hepatocelular e infiltración sinusoidal por neutrófilos, hallazgos comunes en hígados trasplantados que muestran daño de preservación y pobre función inicial [96]. Sin embargo, los hallazgos de las biopsias de esta serie no se correspondían con una mayor incidencia de DF y pérdida de los injertos.

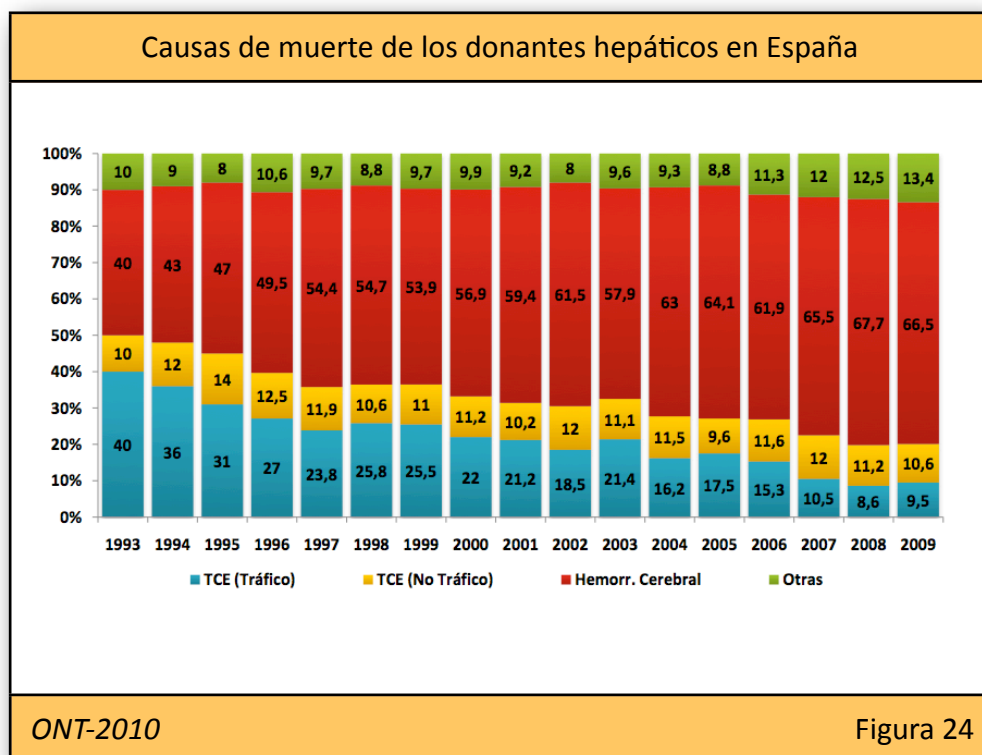
El paradigma de la edad del donante ha ido cambiando con los datos obtenidos en otros estudios en los que se utilizaron hígados de donantes con edades por encima de los 50 años [97-103]. La UNOS comunicó ya en 1.998 un incremento en la edad de los donantes mayores de 50 años pasando de un 12% en 1.997 al 28% en 1.998 [104] comprobándose que la

no función primaria no mostraba una relación directa con la edad del donante. En ese mismo periodo, el Registro Europeo de Transplante Hepático indica que existe un aumento del número de donantes mayores de 60 años de un 2% al 20% a finales del año 2.000 [105].

En España (**Figura 23**) se ha seguido un camino paralelo en relación a la edad de los donantes. Según los datos del Registro Español de Transplante Hepático, hasta el año 1.987 casi el 98% de los donantes tenían menos de 54 años y la mayoría provenían de pacientes fallecidos por traumatismos cráneo-encefálicos (84%). Desde principios de la década de los noventa, la edad media de los donante ha ido ascendiendo hasta situarse en la actualidad en 56.9 (± 16.3).

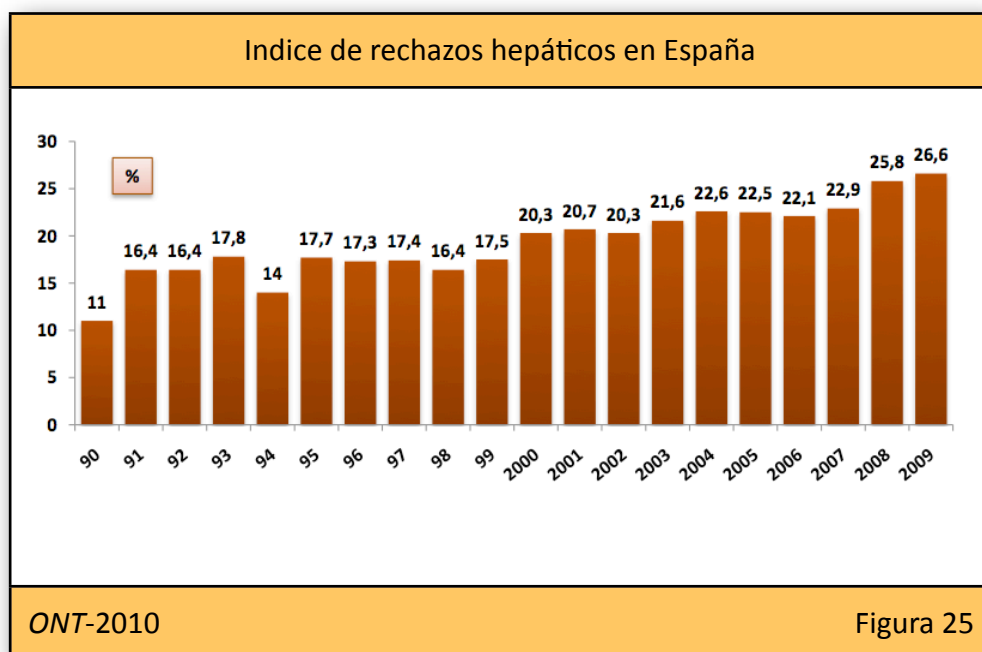


La causa de muerte también está variando de forma clara y el traumatismo craneoencefálico ha dejado paso a otras patologías más relacionadas con la edad y enfermedades asociadas. En la actualidad la principal causa de muerte de nuestros donantes son los accidentes cerebrovasculares (**Figura 24**).



Este cambio en las características de los donantes lleva como consecuencia la obtención de injertos de “ menor calidad ” y, por tanto, un mayor riesgo de disfunción. Son cada vez mayores los datos de rechazo de los injertos pasando de una tasa del 11% en 1.990, al 20.3% en el 2.000 y al 26.6% en el año 2.009. Las alteraciones estructurales observadas como consecuencia de la edad y enfermedades asociadas constituyen la principal causa de rechazo de estos órganos (**Figura 25**).

Existe una excepción respecto a la utilización de donantes de edad avanzada, cuando el receptor es un paciente cirrótico debido a la infección por el virus C de la hepatitis. En estos casos la función está claramente influenciada por la edad del donante, sobre todo por encima de los 40 años. Además, como ha descrito Wali [106], la edad del donante es un factor determinante en la progresión de la fibrosis hepática.



Los estudios fisiológicos demuestran que el hígado parece enlentecer sus funciones con la edad. Esto no se traduce en alteraciones en los test rutinarios de función hepática. Sin embargo, el flujo hepático se reduce un 35%-40% y la producción de bilis hasta un 50%. Los niveles de citocromo P450 también parecen descender con la edad, cayendo un 16% entre los 40 y 69 años y hasta un 32% por encima de los 70 años [107].

Se han descrito cambios estructurales relacionados con la edad. Existe una pseudocapilarización del endotelio de los sinusoides, adelgazamiento progresivo del endotelio con defenestración y disminución de la porosidad, desarrollo de una lámina basal y la formación de depósitos de colágeno en los espacios de Disse. Todos estos cambios reducen la capacidad de intercambio de oxígeno y otros sustratos a nivel sinusoidal.

Los hígados de donantes añosos han mostrado una mayor susceptibilidad a la lesión por isquemia fría, encontrándose un mayor grado de daño endotelial lo que puede ser potenciado por el mayor grado de esteatosis que suelen presentar [98, 108].

En cuanto a las complicaciones postrasplante, los hallazgos no son claros en la literatura. Parece que estos órganos de mayor edad son más susceptibles a los episodios de rechazo, complicaciones biliares y vasculares [109, 110].

Como norma general, los órganos de donantes añosos deberían usarse en receptores seleccionados con bajo riesgo, siendo necesario acortar al máximo el periodo de isquemia fría, idealmente por debajo de las 6 horas, con objeto de minimizar el daño por isquemia y reperusión.

B) Género y raza del donante

El efecto de la raza y el género en el resultado final del trasplante hepático parece controvertido. Se ha descrito ampliamente su influencia en el

resultado del transplante de otros órganos como el riñón, pulmón, corazón y médula ósea [111, 112]. Keck publicó en 1.999 la importancia de la raza del donante en los resultados del trasplante de corazón y pulmón, especialmente cuando se asocia a la edad del donante y a la raza del receptor [113]. En un análisis multivariante de la UNOS del 2.002 se demostraron diferencias en la supervivencia de los pacientes en relación al cruce respecto al sexo entre donante y receptor. El estudio recoge un total de 32.514 transplantes entre enero de 1.992 y diciembre del 2.000. La conclusión final fue que los receptores masculinos que reciben un injerto de donante femenino presentan peores resultados que cualquier otra combinación con una supervivencia a los 2 años del 55% frente al 75%. Estos resultados son equiparables a los publicados por Brooks [114] en el año 1.996 donde también obtuvo peores resultados en receptores masculinos con injertos femeninos, independientemente de la edad, y otros factores perioperatorios. Este autor también comprobó que los receptores femeninos presentaban un índice de rechazo del 70% en los primeros 6 meses del transplante, frente al 60% de los receptores masculinos, encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.039$).

En relación a la raza y el sexo, parece existir una serie de factores inmunológicos diferenciales que influyen en el resultado final del transplante. Se han postulados diferencias raciales en relación a las células

presentadoras de antígenos y en los niveles de fitohemaglutininas en los linfocitos T de pacientes de raza negra [115].

C) Esteatosis

El hígado normal posee un contenido de grasa de un 5% de su peso total. Los fosfolípidos representan el tipo de grasa más abundantes, seguidos, en menor cuantía por los triglicéridos y colesterol no esterificado. Se considera que un hígado es graso o esteatósico cuando su contenido lipídico supera el 5% de su peso total y ese exceso de grasa se debe fundamentalmente al acúmulo de triglicéridos. La esteatosis puede aparecer asociada a una gran variedad de procesos como la ingesta de alcohol; la obesidad; la malnutrición; la alimentación parenteral; enfermedades endocrinas o metabólicas como la diabetes; el consumo de fármacos y ciertos tipos de hepatitis infecciosas [116-118].

El hígado esteatósico se caracteriza por presentar un tamaño aumentado, consistencia blanda, color amarillento (en función del grado de esteatosis) y bordes romos. En general se diagnostica de forma casual durante exploraciones de abdomen realizadas por otros motivos o en el momento de la donación.

A nivel histológico, la grasa se acumula en el citoplasma de los hepatocitos y de las células endoteliales de los sinusoides hepáticos. Atendiendo al

patrón de distribución de la grasa en el citoplasma celular se distinguen dos tipos de esteatosis hepática [119]:

- ***Esteatosis microvesicular:*** aparecen múltiples vacuolas de pequeño tamaño en el citoplasma sin desplazamiento del núcleo. Este tipo de esteatosis suele asociarse a trastornos metabólicos y estados de déficit energético celular [120-122].
- ***Esteatosis macrovesicular:*** aparece una vacuola única de gran tamaño, que desplaza el citoplasma y el núcleo hacia la periferia. Este tipo de esteatosis está asociada a la obesidad, diabetes y abuso de alcohol. Es la forma más común en los donantes de hígado [58, 123].

La esteatosis puede y debe cuantificarse en el estudio microscópico. Atendiendo al porcentaje de hepatocitos que presentan vacuolas lipídicas en su citoplasma, podemos hablar de [58, 120, 123]:

- ***Esteatosis leve:*** afecta a menos del 30% de los hepatocitos.
- ***Esteatosis moderada:*** afecta entre el 30-60% de los hepatocitos.
- ***Esteatosis severa:*** afecta a más del 60% de los hepatocitos.

La esteatosis hepática se encuentra entre un 9% y un 26% de los donantes [58, 120, 124]. Es uno de los principales factores que se consideran en el

momento de la donación desde la descripción de Portmann y Wight [125] de un caso de fallo primario en un órgano que presentaba esteatosis. Su presencia se ha asociado con altas tasas de no función primaria [58, 91, 116, 120, 126, 127].

El grado de esteatosis es el condicionante principal para la aceptación final de un órgano esteatósico ya que se sabe que estos órganos son más susceptible al daño producido por la isquemia y reperfusión, aunque los mecanismos responsables del desarrollo de la disfunción primaria tras su trasplante son todavía poco conocidos [128, 129]. Además, en situaciones de riego, como sucede en un trasplante de urgencias, la mortalidad asociada al procedimiento es mayor en los pacientes que reciben un hígado esteatósico respecto a los que reciben un hígado sin esteatosis [58]. Existe acuerdo universal que los hígados con esteatosis severa de más del 60% no deben ser trasplantados; el uso de hígados con esteatosis leve parece no afectar al resultado final del trasplante. Los resultados son más variables en lo que se refiere a la utilización de hígados con esteatosis moderada. Estos injertos no deberían ser descartados sistemáticamente para el trasplante, pero deberían utilizarse preferentemente cuando no existan riesgos adicionales en el donante ni en el receptor [58, 61].

A diferencia del grado de esteatosis, el efecto que tiene el tipo de esteatosis (macro o microvesicular) sobre el éxito del trasplante no está tan claro puesto que hay diferentes estudios con resultados contradictorios.

Los hígados con macroesteatosis han mostrado un mayor índice de PFI y MFP asociándose a un mayor índice de complicaciones y una menor supervivencia tras el trasplante [54, 58]. En cuanto al trasplante con esteatosis microvesicular de cualquier grado son pocos los datos que existen en la literatura. Hay algunos autores que defienden su uso pues no conlleva un mayor riesgo de disfunción y la supervivencia de los receptores es similar a la de los receptores de un hígado no esteatósico. Otros autores defienden la posición contraria y afirman que sí afecta a la supervivencia de los pacientes tras el trasplante, reduciéndola de manera significativa [58, 130].

Patogenia de la lesión producida por la esteatosis

Las hipótesis que intentan explicar el efecto de la esteatosis sobre la función del injerto son varias. La mayoría de los datos publicados parecen coincidir en que el principal mecanismo fisiopatológico es el depósito de vacuolas grasas en la microcirculación [123, 131]. Este fenómeno se define con el término de lipopeliosis. El acúmulo progresivo de vacuolas grasas conduce a una distorsión y ruptura de la arquitectura de los sinusoides conduciendo a una congestión, hemorragias difusas, necrosis hepatocelular, depósitos de fibrina e infiltración por neutrófilos [132]. Por otro lado, la elevación de los lípidos en los espacios sinusoidales, eleva el sustrato para la peroxidación lipídica durante el proceso de reperfusión, aumentando la formación de radicales libres que contribuyen a aumentar el daño postreperfusión [133, 134].

1. Efecto de la isquemia fría sobre un injerto esteatósico

Analizando las lesiones producidas en los órganos durante los tiempos de isquemia fría se ha comprobado que éstas afectan principalmente al endotelio sinusoidal [135], conduciendo a la aparición de estenosis y obstrucción sinusoidal, mayor adhesión de los leucocitos a las células endoteliales y activación de las células de Kupffer [136] aumentando su actividad fagocítica y la liberación de radicales libres que acabarán lesionando al hepatocito [133, 134, 137] (**Figura 26**).

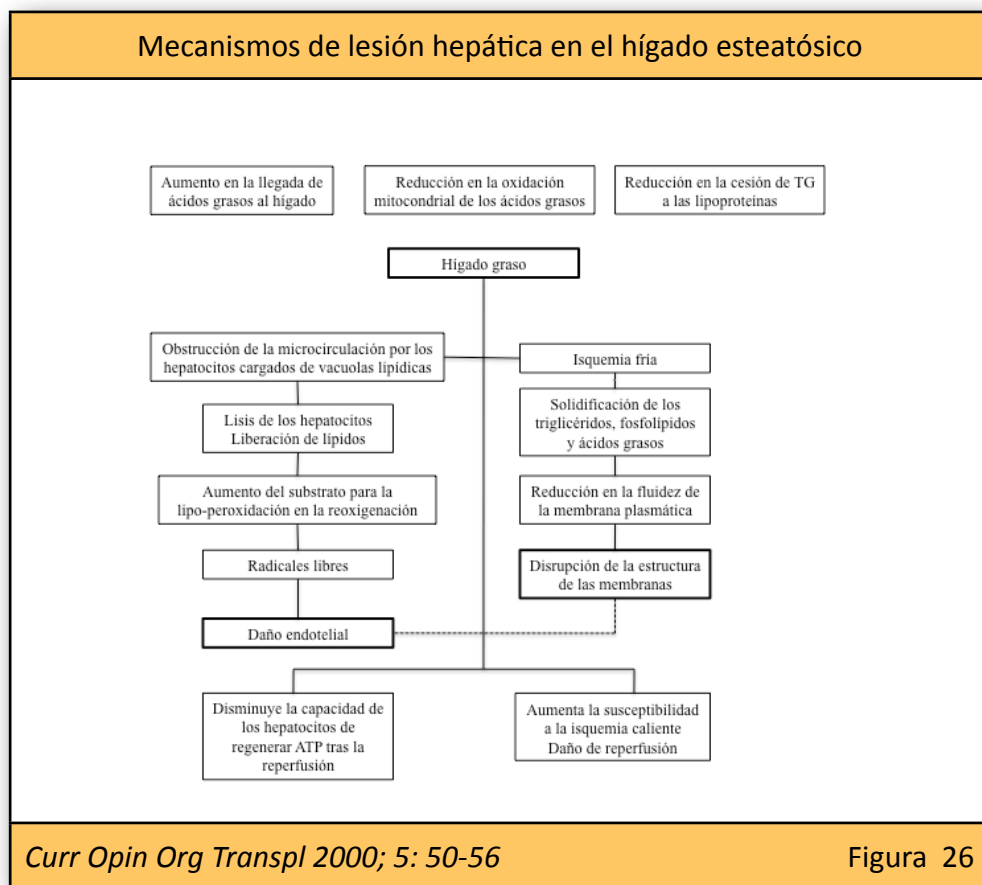


Figura 26

2. Efecto de la isquemia caliente sobre un injerto esteatósico

La isquemia caliente afecta fundamentalmente al hepatocito [138, 139]. Existe una distorsión de la arquitectura sinusoidal con hemorragias y necrosis hepatocitaria focal [135, 140].

En injertos con microesteatosis exclusiva, el acúmulo de grasa en microvacuolas es una manifestación morfológica de una alteración mitocondrial [137].

D) Hipernatremia

Los niveles de sodio en sangre del donante con valores por encima de 150 mmol/l han mostrado una mayor tasa de no función primaria del injerto. El mecanismo exacto se desconoce aunque parece producir balonización de etiología osmótica en los hepatocitos aumentando posteriormente el daño por reperfusión.

En el estudio de Totsuka et al [141], se evaluaron 181 trasplantes, dividiendo a los receptores en tres grupos en función del sodio del donante, teniendo como punto de corte los 155 mmol/l. En un grupo se incluyeron los que tenían donantes con menos de 155 mmol/l de sodio; en otro grupo, los que tuvieron como donantes con sodio por encima de 155 mmol/l con corrección de los valores antes de la extracción del órgano; y un tercer grupo con donantes con sodio superior a 155 mmol/l que no se corrigió antes de la extracción del órgano. No se encontraron diferencias en

la tasa de fallo primario entre los dos primeros grupos pero sí con el tercero donde la tasa de fallo primario alcanzó el 33% [142].

E) Donantes con virus de la hepatitis B positivos

Entre un 2%-15% de los donantes hepáticos tienen serología positiva para el anti-HBc. La proporción puede ser aún mayor en donantes de más de 60 años, estimándose en un 25% . La tasa de transmisión del VHB a receptores negativos, en ausencia de tratamiento profiláctico, es del 17%-94% [143, 144]. El uso de inmunoglobulina (Ig), con o sin lamivudina asociada, se ha estandarizado para prevenir la recurrencia y la transmisión del VHB en caso de donantes anti-HBc positivos. La supervivencia a los 5 años de los receptores e injertos de donantes positivos para el anti-HBc es mayor en caso de recibir profilaxis con terapia doble (lamivudina + Ig) que en los casos que han recibido monoterapia o ningún tratamiento. Teniendo en cuenta estas consideraciones se podría concluir que los donantes anti-HBc positivos deberían ser seleccionados para receptores (**Tabla 9**):

- AgHB positivos ya que, de cualquier manera, son pacientes que van a precisar tratamientos prolongados con Ig.
- Anti-HBs positivos, que no parecen necesitar tratamiento con Ig.
- VHB negativos, en situaciones críticas.

Recomendaciones de profilaxis en donante anti-HBc		
Recomendaciones	Donante	Receptor
Ig + Lamivudina	ADN(+) ADN (-)	ADN (-) ADN (+)
Lamivudina	ADN (-)	ADN (-)
No profilaxis	-	AgHBs (-) y anti-Hbs (+)
Lamivudina	-	Si el DNA no se ha determinado y es AgHBs (-) y anti-Hbs (-)
<i>Transplant Proc, 2001. 33: p. 2082-2083</i>		Tabla 9

F) Donantes con virus de la hepatitis C positivo

La utilización de un donante con VHC positivo para un receptor sin hepatitis C es casi anecdótica. Sin embargo, la utilización de donantes VHC positivo para receptores VHC positivo con cirrosis ha demostrado resultados satisfactorios. En la serie publicada por Testa [145], 137 pacientes fueron trasplantados por cirrosis secundaria al VHC, incluyendo 22 casos en los que el donante era portador del VHC. La tasa de recurrencia fue similar en ambos grupos (42% en el grupo con donante VHC+ frente al 55% en el grupo con donante VHC-); la tasa de supervivencia de los pacientes a los 4 años fue del 84% en el grupo con donantes positivos para el VHC frente al 79% en el grupo con donantes sin VHC; y la supervivencia del injerto a los 4 años fue del 72% en el grupo con donante con VHC frente al 76% en el grupo de donantes sin VHC.

Los datos publicados por la UNOS mostraban mayor supervivencia a los 2 años en los 96 pacientes con donantes con VHC (90%) que los 2.827 receptores de injertos sin VHC (77%) [146].

G) Estancia en UCI y Bacteriemias

Los donantes con estancias prolongadas en UCI tienen un mayor riesgo de presentar infecciones. En el estudio de Cerutti [147], en su análisis multivariante de 610 muestras de donantes comprobó que el único factor con valor predictivo para determinar riesgos de infección fue la estancia en UCI mayor de 3 días. Se necesita un adecuado mantenimiento de estos potenciales donantes con el fin de evitar transmisión de infecciones. En la mayoría de las series publicadas, los hígados de este tipo de donantes funcionan bien si se mantiene un tratamiento antibiótico adecuado tras el procedimiento [148-150].

H) Partición hepática o Split

El split de órganos cadavéricos se ha convertido en una fuente aceptada para ampliar el número de injertos. Los resultados de estos injertos parciales son similares a los de injertos completos. La técnica puede realizarse in situ o sobre el órgano explantado. La técnica in situ tiene la ventaja de minimizar el daño del injerto, la hemostasia es más efectiva y se reducen las complicaciones hemorrágicas en el recalentamiento del órgano. También se ha demostrado que existe una menor incidencia de complicaciones biliares [151].

I) Donante a corazón parado

La donación a corazón parado consiste en la extracción de órganos de pacientes que han presentado algún episodio de parada cardiorrespiratoria irreversible y en la que el tiempo de isquemia caliente sea corto para permitir la extracción de órganos viables y que puedan ser trasplantados. En estas situaciones el tiempo de isquemia caliente se define como aquel que transcurre desde el momento de la parada cardíaca hasta el comienzo de la perfusión fría.

En Marzo de 1.995 tuvo lugar **The First International Workshop on Non Heart-Beating Donors**, celebrado en Maastricht [152]. Allí se establecieron unas recomendaciones generales y se pusieron a punto las definiciones y características de los que debían ser considerados donantes a corazón parado. Se propuso una clasificación en 4 categorías (**Tabla 10**).

De esta clasificación podemos distinguir dos grupos de donantes a corazón parado: los no controlados, que corresponden a los grupos 1 y 2, y los controlados, que corresponden a los grupos 3 y 4.

En general, los donantes a corazón parado pueden utilizarse con resultados aceptables, sabiendo que los tiempos de isquemia fría y caliente deben ser lo más cortos posible ya que el riesgo de fallo primario y colangiopatía isquémica aumentan.

Clasificación de Maastricht	
Categoría I	<p>Paciente que ingresa desde la calle en situación de parada cardíaca de tiempo indeterminado y sin haberse realizado maniobras de reanimación cardiopulmonar.</p> <p>Se desconoce el tiempo de parada cardíaca y, por tanto, el tiempo de isquemia caliente.</p>
Categoría II	<p>Paciente con parada cardíaca en el que se han realizado maniobras de reanimación inefectivas.</p> <p>El paciente se encuentra ingresado en el hospital y sufre una parada cardíaca que no se resuelve con las maniobras de reanimación.</p> <p>Los datos de este donante sí se conocen, y el objetivo es minimizar el tiempo de isquemia caliente.</p>
Categoría III	<p>Paciente en el cual se espera la parada cardíaca de forma más o menos inminente.</p> <p>Paciente en muerte cerebral o con lesión neurológica irreversible secundaria a traumatismo craneal, por ejemplo, al que, de acuerdo con la familia, se le retira la ventilación mecánica o el soporte terapéutico.</p>
Categoría IV	<p>Donante en muerte cerebral que sufre una parada cardíaca antes del procedimiento de extracción, generalmente debida a la inestabilidad hemodinámica previa.</p>
<i>First International Workshop on Non Heart-Beating Donors. Maastricht. Marzo 1995</i>	

Tabla 10

3.2.2.- Daño de preservación

En el proceso de transplante hepático podemos diferenciar varias fases: mantenimiento del donante, extracción del órgano, periodo de isquemia fría (IF), periodo de isquemia caliente (IC) y fase de reperfusión (RF). En

todas estas fases pueden acontecer una serie de circunstancias que comprometen la viabilidad final del injerto.

El trasplante hepático se inicia con la extracción del hígado del donante. Antes de su extracción el órgano debe ser perfundido con la solución de preservación que le permita su conservación y viabilidad hasta el momento de ser implantado en el receptor. Es en este momento cuando comienza la fase de IF. El hígado extraído y perfundido con la solución de preservación se preserva a bajas temperaturas (2º-4º C) bañado en la misma solución de preservación que se utilizó en la fase de perfusión. Este periodo de IF suele durar en la práctica clínica de 6 a 8 h. Tras él, el órgano es sometido a un periodo de IC, que se corresponde con el tiempo transcurrido desde que el órgano es situado en la cavidad abdominal del receptor hasta que se restablece el flujo sanguíneo. Es decir, este periodo de IC corresponde al tiempo empleado en realizar las anastomosis vasculares. Al restablecerse el flujo sanguíneo en el órgano comienza la fase de RF.

A) Preservación del injerto hepático

La preservación de los órganos que se van a trasplantar se basa en la combinación de dos estrategias encaminadas a minimizar el daño por isquemia y reperfusión (I/R) [153]:

- **Hipotermia:** cuyo objetivo es reducir de forma importante el metabolismo basal, la actividad de los sistemas enzimáticos

celulares y el consumo de ATP y oxígeno. Proporciona protección en situación de isquemia al disminuir el metabolismo celular entre 1.5 y 2 veces por cada 10º C de descenso de la temperatura, aunque se produzca una actividad metabólica considerable incluso a 1º C [61]. En la práctica clínica, el enfriamiento del hígado desde 37º C a 4º C permite un margen de unas 12 horas de isquemia sin que se produzca un daño irreversible del injerto [154].

- **Soluciones de preservación** : aportan los sustratos mínimos necesarios para el mantenimiento de la homeostasis celular y contrarrestar los efectos nocivos de la isquemia e hipotermia. En general tienen una efectividad limitada respecto al tiempo de preservación. La primera solución trascendente en la preservación de órganos fue la solución de Collins, creada en la década de los 70. Una modificación europea de ésta, la EuroCollins se convertiría en la solución de preservación estándar de los riñones. La aparición de la solución de la Universidad de Wisconsin® (UW) en los años 80, mejoró la preservación hepática respecto a la solución de Collins, al permitir incrementar el tiempo de preservación de forma segura entre 12 y 24 horas frente a las 6-8 horas que ofrecían el Collins y EuroCollins [154-157]. A pesar de todo, tras 12 horas de preservación aumenta la incidencia de complicaciones biliares

[158], empeora la funcionalidad del injerto y descende la supervivencia [159]. La efectividad de la preservación en frío con UW durante periodos tan largos como 24 horas es mucho mayor para el hepatocito que para la célula endotelial hepática [160], pero la gran ventaja radica en la capacidad de contrarrestar la lesión endotelial con mayor eficacia que otras soluciones de menor viscosidad como Celsior o HTK (Histidina-Triptófano-Ketoglutarato) [161] (**Tabla 11**).

Se están probando nuevas soluciones de preservación que mejoren los resultados de las ya existentes. Tres de estas nuevas soluciones son:

- **IGL-1:** es una solución derivada de la UW a la que se le han realizado dos modificaciones; menor concentración de potasio, para reducir su acción vasoconstrictora; sustitución del almidón (induce a la agregación plaquetaria en la microcirculación) por polietilenglicol, con efecto vasodilatador y antioxidante [162].
- **Polysol:** es una solución que combina coloides, sistemas buffer, captadores de radicales libres, aminoácidos y vitaminas. Esta solución se está mostrando superior a la UW [163] en modelos experimentales.

- **Vasosol:** es una solución de UW suplementada con gluconato, alfa-cetoglutarato (substrato energético), L-arginina (precursor del óxido nítrico), N-acetilcisteína (precursor del glutathione), nitroglicerina y prostaglandina E (vasodilatadores) [164].

Soluciones de preservación				
Componente	Eurocollins	UW	HTK	Celsior
Sodio (mmol/l)	10	30	15	100
Potasio (mmol/l)	107	120	10	15
Magnesio (mmol/l)	-	5	4	-
Calcio (mmol/l)	-	-	0.015	0.25
Sulfatos (mmol/l)	-	5	-	-
Lactobionato (mmol/l)	-	100	-	80
Fosfatos (mmol/l)	57	25	-	-
Rafinosa (mmol/l)	-	30	-	-
Adenosina (mmol/l)	-	5	-	-
Glutathione (mmol/l)	-	3	-	3
Alopurinol (mmol/l)	-	1	-	-
Cetoglutarato/glutam (mmol/l) ato	-	-	1	20
Histidina (mmol/l)	-	-	198	30
Almidón (g/l)	-	50	-	-
Manitol (mmol/l)	-	-	30	60
Glucosa (mmol/l)	194	-	-	-
Triptófano (mmol/l)	-	-	2	-
Osmolaridad (mOsm/l)	355	320	310	320
<i>Transplantation, 1988: 45; p. 673-676</i>				Tabla 11

Existen otros tipos de estrategias menos estandarizadas y que pueden actuar disminuyendo la incidencia o el grado del daño por I/R.

- **Lavado del injerto antes de la reperfusión:** proceso ya descrito por Starzl en 1.968. El objeto es eliminar todo el líquido de preservación y los metabolitos tóxicos originados durante la isquemia inyectando solución de Ringer por vía portal [80]. Variaciones de este proceso la han descrito muchos autores, especialmente añadiendo elementos citoprotectores como la adenosina con objeto de minimizar la activación de las células de Kupffer [165].

- **Precondicionamiento isquémico:** consiste en breves periodos de isquemia seguidos de cortos intervalos de reperfusión antes de una isquemia prolongada [166, 167]. Tiene efecto protector ya que reduce la descamación endotelial y la actividad de la metaloproteinasas de la matriz.

- **Sistemas de perfusión extracorpóreos:** mantienen la perfusión de los tejidos aportando nutrientes y retirando tóxicos, evitando así la biodegradación. Por su complejidad y coste no es un proceso rutinario en los donantes cadavéricos pero se está desarrollando en el donante a corazón parado, donde la viabilidad de los órganos es más dudosa.

- **Modulación de la respuesta celular:** la pentoxifilina (inhibidor de TNF- α por las células de Kupffer y favorecedor de la

producción de las interleukinas 6 y 10, con potente acción antiinflamatoria), prostaglandinas e inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz [168].

B) Lesión por Isquemia / Reperusión

Los periodos de IF, IC, y fase de RF que tienen lugar en el trasplante hepático provocan la activación de mecanismos que dan lugar a la denominada lesión de I/R. El daño hepatocelular causado por este fenómeno de I/R puede llevar a la pérdida de un 10% de los injertos o a un rechazo crónico [169].

Los mecanismos responsables de la lesión de I/R no están totalmente definidos pues se trata de procesos complejos en los que están implicados múltiples mediadores de la inflamación, plaquetas, neutrófilos y el endotelio vascular, los cuáles, al interaccionar dan origen a lo que se denomina lesión por reperusión. En la actualidad muchas de las investigaciones en el trasplante hepático van encaminadas a comprender los mecanismos responsables de esta lesión con la finalidad de desarrollar estrategias terapéuticas que nos permitan minimizarla y reducir el riesgo de FPI y de retrasplante asociada a la lesión de I/R [61, 169-171]. Con el uso de hígados marginales, la lesión de I/R se agrava aún más, aumentando los casos de DFP y de retrasplante [58, 91, 120, 126, 127].

B.1.- Lesión por isquemia

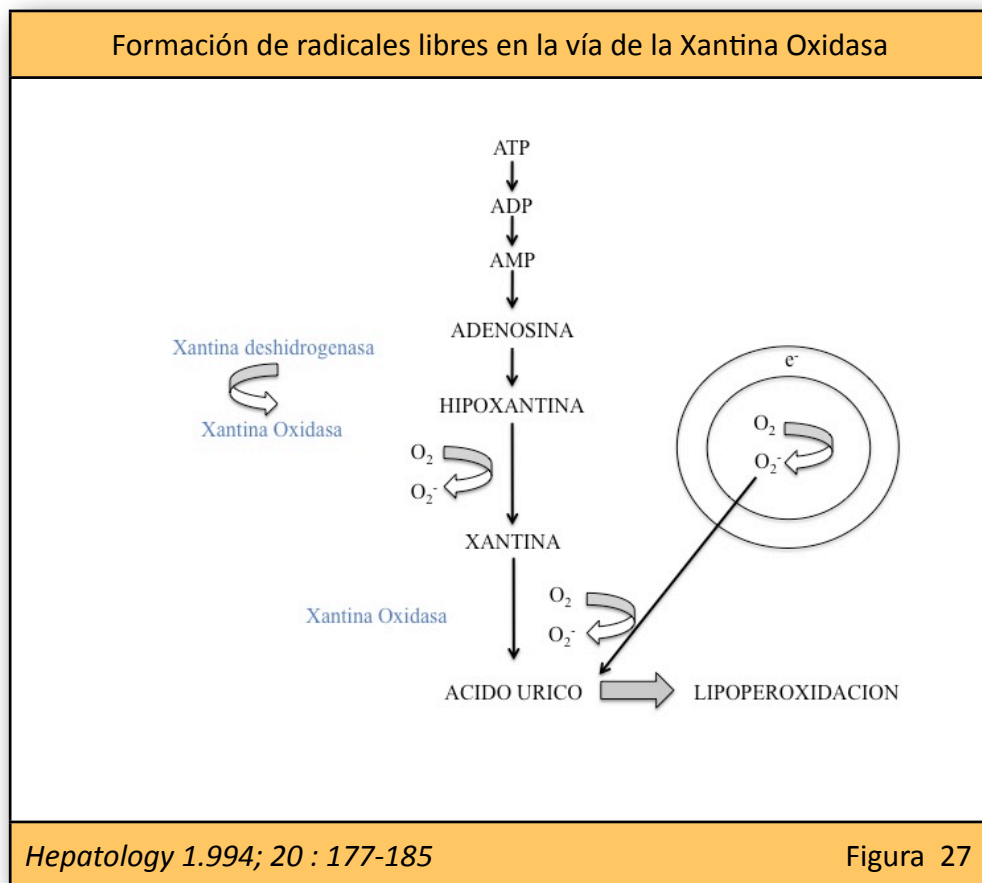
La lesión por isquemia se produce al existir un desequilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno. La falta de oxígeno detiene la cadena respiratoria mitocondrial y se produce una drástica disminución de los niveles de ATP, poniendo en marcha las vías del metabolismo anaerobio (vía de la glucólisis y fermentación láctica). La consecuencia final van a ser un menor rendimiento energético que, en situaciones de anaerobiosis provoca la consecuente acumulación de metabolitos y ácido láctico, que originan un estado de acidosis metabólica que termina por alterar la cinética normal de los sistemas enzimáticos celulares.

La reducción de los niveles de O_2 y de ATP alteran la respiración mitocondrial mediada por la ATP-asa mitocondrial, inducen la liberación del Ca^{+2} mitocondrial al citosol produciendo un primer pico de Ca^{+2} intracitoplasmático y una alteración de la bomba Na^+/K^+ dependiente. El aumento de Na^+ intracitoplasmático origina también la entrada pasiva de Ca^{+2} provocando que el sistema de transporte activo de Na^+/Ca^{+2} -ATP-dependiente actúe de forma inversa [172]. El aumento del Ca^{+2} activará diversos sistemas enzimáticos:

- proteasas Ca^{+2} dependientes, que favorecen la aparición de radicales libres.
- caspasas: que induce la apoptosis celular.
- fosfolipasa A2 : generando eicosanoides.

- factor activador de las plaquetas (FAP): alterará la cadena de transporte de electrones y la actividad de las ATP-ases.

Las proteasas activadas catalizan la conversión de la xantina-deshidrogenasa (XDH: enzima que cataboliza el paso de hipoxantina a xantina y ácido úrico) a xantina-oxidasa (XOD) que, en presencia del oxígeno aportado durante la reperfusión, contribuye en la liberación de radicales libres de oxígeno (RLO) y al daño celular [173] (**Figura 27**).



La alteración de la bomba Na^+/K^+ de la membrana plasmática, también ATP-dependiente, provocará un aumento del Na^+ intracelular (por entrada

pasiva y por activación del intercambio Na^+/H^+ , para contrarrestar la acidosis); una entrada osmótica de H_2O ; y la salida pasiva de K^+ con el fin de mantener el equilibrio electroquímico del espacio extracelular, causando edema intracelular [174].

La acidosis intracelular constituye un mecanismo protector de adaptación frente a la hipoxia. En los hepatocitos retrasa la muerte celular [175] y, en las células endoteliales sinusoidales, inhibe la oxidación del NADPH, retrasando la pérdida del potencial de membrana mitocondrial y la muerte celular [176].

En el hígado, la combinación de hipotermia e hipoxia afectaría sobre todo a las células no parenquimatosas, es decir, a las células del endotelio sinusoidal, células del epitelio biliar, macrófagos residentes (células de Kupffer) y los pericitos perivasculares (células de Ito), aunque los hepatocitos también se vean afectados [177]. Las células endoteliales muestran una retracción inicial y un aumento en el tamaño de las fenestraciones de la línea endotelial, haciendo que las prolongaciones que contactan con las microvellosidades del hepatocito se adelgacen hasta romperse. Finalmente las células endoteliales se descaman hacia la luz de los sinusoides y mueren con posterioridad [178].

El mecanismo y la gravedad de la lesión sinusoidal y parenquimatosa son tiempo dependiente [139]. Existen varios mecanismos lesionales:

- La pérdida de la homeostasis de los iones: se objetiva por el edema que aparece en las células endoteliales. Este mecanismo es reversible si el periodo de IF no supera las 4 horas.
- La apoptosis: es el mecanismo de muerte celular que predomina en las células endoteliales, incluso con periodos de isquemia tan cortos como de 1 hora.
- La necrosis: aparece tanto en las células endoteliales como en los hepatocitos y se asocia a periodos más largos de IF. Se ha estimado que este periodo es de unas 16 horas para las células endoteliales y de 24-48 horas para los hepatocitos.
- La muerte celular autofágico-lisosomial: es un tipo de muerte celular activa. En situación fisiológica es un sistema proteolítico involucrado en el mecanismo de recambio de proteínas y organelas celulares. Este mecanismo parece activarse por un periodo prolongado de IF y por la fase temprana de la RF. Los hepatocitos afectados por este proceso presentan numerosas vacuolas lisosomales y, tras sufrir degeneración, son fagocitados por las células de Kupffer en la fase tardía de la reperusión [179].

El efecto combinado de la disfunción de la célula endotelial y de la microcirculación puede acabar alterando la función del hepatocito [171, 180-182].

B.2.- Lesión por reperfusión

La lesión por reperfusión sucede en el momento en que se restablece el flujo de sangre y se reoxigenan los tejidos. Aunque produce efectos beneficiosos en el tejido al recuperarse los niveles de ATP deplecionados durante la isquemia, también se ponen de manifiesto los efectos de los metabolitos tóxicos formados durante la fase previa, que van a tener repercusión a nivel sistémico y local. En el hígado, la lesión por reperfusión se caracteriza por ser un fenómeno inflamatorio de predominio no parenquimatoso (células endoteliales y de Kupffer). De forma clásica, se dice que sucede en dos fases [183, 184]:

Fase precoz

Comprende las 6 primeras horas desde el inicio de la reperfusión. El evento fundamental de esta fase es la activación de las células de Kupffer lo que provocar la producción de RLO, la activación del complemento y el reclutamiento y activación de linfocitos residentes [185, 186]. Los RLO liberados al espacio sinusoidal (principalmente el anión superóxido y el peróxido de hidrógeno) inducen la liberación de numerosas citoquinas, especialmente el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleukina 1(IL-1 β) [187, 188]. Ambas son potentes agentes proinflamatorios que

inducen la síntesis de otras citoquinas y quemoquinas (como la IL-8), y actúan regulando la expresión de moléculas de adhesión (como selectinas y β -integrinas), favoreciendo así la acumulación de neutrófilos en el espacio vascular sinusoidal y su posterior interacción con las células endoteliales sinusoidales [189].

En esta fase precoz de la reperfusión también se produce un desequilibrio entre las sustancias vasoconstrictoras (endotelinas y tromboxanos) y vasodilatadoras (óxido nítrico y prostaciclina) liberadas al espacio vascular sinusoidal trayendo como consecuencia la vasoconstricción de los sinusoides hepáticos, que junto con el edema de células endoteliales y de las células de Kupffer, y el acúmulo de neutrófilos en los sinusoides hepáticos causa el deterioro de la microcirculación hepática, en lo que se ha llamado fenómeno de “no reflujo” que contribuirá a agravar la lesión por reperfusión [190, 191].

En esta fase también se produce la adhesión de las plaquetas a las células endoteliales sinusoidales produciendo su muerte por apoptosis y contribuyendo a la disfunción hepática [192, 193].

Fase tardía

Comienza a partir de las 6 horas de la reperfusión y se prolonga durante algunos días. Se caracteriza por una lesión inflamatoria, provocada por la infiltración masiva de neutrófilos en el tejido hepático y la liberación de

mediadores citotóxicos [169, 194]. Los leucocitos, una vez adheridos al endotelio vascular, emigran y se agregan alrededor de las células endoteliales o bien, atraviesan la barrera endotelial hacia el espacio extravascular. La acumulación de neutrófilos activados en el parénquima hepático induce numerosas respuestas proinflamatorias: liberación de citoquinas por las células endoteliales y hepatocitos; activación de los macrófagos y neutrófilos; producción de citoquinas proinflamatorias por las células de Kupffer; y aumento en la expresión de moléculas de adhesión. A su vez, los neutrófilos activados liberarán mediadores citotóxicos que contribuirán a agravar la lesión hepática, especialmente los RLO (responsables del daño endotelial precoz) y las proteasas, sobre todo la catepsina y la elastasa, responsables de la necrosis de los hepatocitos [195, 196].

Existen tres vías principales de producción de RLO:

- Los neutrófilos: en la vía principal de generación de los RLO de los neutrófilos interviene la NADPH oxidasa. La enzima activada oxida el NADPH produciendo anión superóxido (O_2^-). La posterior reducción del anión superóxido produce peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que puede ser transformado en radical hidroxilo (HO^\cdot), o en ácido hipocloroso ($HOCl$) por acción de la liberación de mieloperoxidasa (MPO) presente en el interior de los gránulos citoplasmáticos de los neutrófilos [197].

- Las mitocondrias de los hepatocitos.
- La acción de la enzima XOD que genera radical superóxido (O_2^-) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) durante la oxidación de la hipoxantina.

Los RLO producen un ataque de los ácidos grasos poli-insaturados de las membranas, provocando su lipoperoxidación [133]. La alteración de la permeabilidad de la membrana causa edema intracelular y lisis que, junto a la lesión de las proteínas, contribuye a la necrosis tisular.

La gravedad de la lesión es tiempo dependiente como lo demuestran diversos estudios experimentales con diferentes modelos animales. En un modelo porcino Schön observó buena tolerancia del hepatocito a periodos de IC de hasta 60 min con una buena función posterior [198]. Takada estudió periodos de IC entre 0 y 90 min y un periodo de IF de 4 horas en solución de Euro-Collins y halló como tiempo límite para la supervivencia los 60 min de IC, ya que todos los animales sometidos a 90 min fallecieron antes de los 4 días. Así mismo todos los animales supervivientes mostraron una completa recuperación de la carga energética y del ATP una hora después de la reperusión a diferencia de los no supervivientes [199].

3.2.3.- Factores intraoperatorios

El trasplante hepático es un procedimiento que puede conducir a la pérdida masiva de sangre y a una gran reposición con hemoderivados y utilización

de vasopresores. Los requerimientos de hemoderivados durante el trasplante tienen valor pronóstico y se han considerado como factores de riesgo en la morbilidad y mortalidad a largo plazo [200, 201]. El grupo de Stanford ya publicó una serie en 1.999 en el que el 24% de sus pacientes trasplantados no recibieron hemoderivados y en los que la supervivencia al año fue mejor que en los que recibieron 4 ó mas unidades de concentrados de hematíes. Los factores predictivos de la necesidad de hemoderivados son difíciles de determinar pero el conocimiento de los factores de riesgo de hemorragia pueden llevar a estrategias encaminadas a minimizar las pérdidas. Estudios recientes sugieren que los índices de severidad de la enfermedad hepática, actualmente expresados con la puntuación MELD, se asocian con los requerimientos de hemoderivados. Massicotte y cols. [202] encontraron una relación directa entre el MELD y los requerimientos de hemoderivados en el análisis univariante de su estudio aunque no pudo confirmar esos resultados en el análisis multivariante. Otros autores como Frasco y cols. [203], incluyendo donantes vivos y cadavéricos, sí han encontrado esa relación entre el MELD y la necesidad de hemoderivados durante el trasplante. Estos hallazgos han sido posteriormente corroborados por el grupo de Bussuttil [204].

3.2.4.- Recidiva de la enfermedad de base

Con el aumento en la supervivencia de los pacientes trasplantados, la recidiva de la enfermedad de base se está convirtiendo en un grave problema ya que la mayoría de los trasplantes se realizan por

enfermedades susceptibles de recaer en el injerto [205], aunque la probabilidad de ésta dependerá de la enfermedad primaria (**Tabla 12**).

Recidiva de la enfermedad de base			
Enfermedad	Frecuencia	Supervivencia Receptor 5 años	Supervivencia Injerto 5 años
Hepatitis B	<5 %	79%	68%
Hepatitis C	>90%	70%	57%
Cirrosis biliar primaria	11-23%	86%	73%
Colangitis esclerosante primaria	9-47%	86%	73%
Hepatitis autoinmune	16-46%	77%	68%
Hepatitis alcohólica	< 5%	72%	65%
Esteatohepatitis no alcohólica	11-38%	73%	66%
Hepatocarcinoma	8-15%	52%	46%
<i>Am J Gastroenterol</i> 2006 ;101: 1370–1378		Tabla 12	

Hay dos factores que se tienen que tener en cuenta antes de diagnosticar un caso de recidiva de la enfermedad de base sobre el hígado trasplantado:

- Hay procesos que histológicamente son muy difíciles de diferenciar entre sí como es el caso del rechazo y la recidiva del virus C de la hepatitis.
- El tratamiento inmunosupresor puede modificar el curso de las enfermedades, consiguiendo que sean menos agresiva (hepatitis autoinmune), o agravándola, como es el caso de las infecciones virales.

Se han podido observar anomalías histológicas en biopsias sistemáticas realizadas por protocolos de estudio, en pacientes con situación de normalidad clínica y sin alteraciones bioquímicas. La incidencia de estos hallazgos llega a ser de un 5%-85% en los adultos y de un 32%-97% en los niños [206].

Aunque el paciente se haya trasplantado por una determinada enfermedad, muchas de las enfermedades pueden aparecer *de “novo”* en el hígado trasplantado.

A) Hepatitis B

La hepatitis B se consideraba como una contraindicación casi formal para el trasplante durante la década de los ochenta y comienzos de los 90 donde la recidiva podía llegar en algunas series hasta el 90%. El desarrollo de la profilaxis postrasplante con la inmunoglobulina y la terapia con lamivudina y adefovir han reducido drásticamente la tasa de recidiva del VHB postrasplante a menos del 5% [207, 208]. La lamivudina en monoterapia es capaz de llevar la carga viral a niveles indetectables en el 68%-100% de los pacientes trasplantados por el VHB [207]. Por su parte, el adefovir se ha demostrado muy útil en casos de resistencias adquiridas a la lamivudina [209].

B) Hepatitis C

La infección por el VHC es la principal indicación de trasplante en el momento actual. La supervivencia global de los pacientes trasplantados por VHC es inferior a la de los pacientes trasplantados por otras enfermedades. Un análisis de los datos de la UNOS muestra que la supervivencia a los 5 años en los pacientes trasplantados por VHC es del 70% comparada con el 77% de otras etiologías ($p= 0.02$) [210]. Algunos factores que se han identificado con valor predictivo negativo en la supervivencia de los pacientes y de los injertos de VHC incluyen:

- Edad del donante: con donantes de edad superior a los 50 años se ha comprobado una mayor severidad en la respuesta histológica en caso de recidiva del VHC. La supervivencia de los pacientes que reciben hígados de menos de 50 años se estima en un 86%, la los que reciben de donantes de 50-75 años es del 68% y la de donantes de más de 75 años, del 28% [211]. Cuando a la edad del donante de más de 50 años le sumamos tiempos de isquemia caliente superiores a los 60 minutos, la progresión de la hepatitis C es mucho más rápida, como demostró Firpi et al [212].
- Episodios de rechazo agudo: influyen de forma negativa en la supervivencia del receptor y del injerto. En un análisis multivariante realizado por Neuman et al [213] demostró que

los dos factores asociados de forma clara a la pérdida de los injertos fueron el tratamiento de los episodios de rechazo con esteroides y el tratamiento con OKT3.

La reinfección es casi sistemática y, en la mayoría de los casos, con respuesta inflamatoria. Uno de los grandes problemas en la sospecha de la recurrencia de la hepatitis C está en diferenciarla de un episodio de rechazo agudo. En ambos procesos se encuentra una inflamación de los espacios porta que pueden afectar al endotelio venoso y del árbol biliar. La progresión de la enfermedad tras el trasplante puede tener un curso acelerado hasta el punto en el que hasta un 50% de los casos desarrollan cirrosis en el 7º-10º mes postrasplante [214, 215].

El tratamiento de la recidiva postrasplante es problemático y controvertido por varias razones. El mayor índice de efectos secundarios por la rápida progresión hacia la fibrosis hepática, la alta carga viral que suele encontrarse, el menor efecto de los antivirales por el estado de inmunosupresión, la alta tasa de infección por el fenotipo 1 [216-218] y, la frecuente aparición de insuficiencia renal y diabetes por los anticalcineurínicos que limitan el uso de la ribavirina.

Una complicación seria de la recurrencia del VHC es la hepatitis colestásica fibrosante (HCF). Su incidencia estimada es del 10%. Su aparición puede conducir a una rápida progresión de la enfermedad y a un fallo hepático. Se

produce como consecuencia de una replicación viral incontrolable por el sistema inmune con toxicidad directa sobre los hepatocitos, siendo frecuente encontrar en las biopsias una balonización de los hepatocitos, colestasis y fibrosis periportal sin inflamación [219].

El fallo del injerto debido a la recurrencia del VHC es la principal causa de retrasplante en el momento actual. Sin embargo, el retrasplante tiene una tasa de supervivencia inferior a la del trasplante primario. En el estudio de Busuttil [220], en una serie de 3.200 trasplantes, las tasas de supervivencia de los 450 retrasplantes a 1, 5 y 10 años fue del 59%, 52% y 48% respectivamente, comparadas con el 81%, 72% y 68% en el estudio primario ($p < 0.01$), siendo aún inferiores los resultados con el tercer y cuarto trasplante. Previamente Facciuto et al [221] demostraron peor supervivencia al año en el retrasplante por recidiva del VHC, con un 43% de supervivencia, comparando con el retrasplante en otras patologías con un 74% de supervivencia.

Cuando se estratifican los pacientes en función del MELD (model for end-stage liver disease), algunos autores como McCashland [222] no han encontrado diferencias significativas en la supervivencia entre pacientes retrasplantados por recidiva del VHC y por otras patologías siempre que el MELD fuera inferior a 20 en el momento del retrasplante.

Actualmente existe un gran debate sobre la conveniencia o no del trasplante en los pacientes con recidiva del VHC. La baja supervivencia en estos pacientes hace que muchos grupos trasplantadores rehusen la opción del trasplante en la recidiva del VHC por considerar que se está perjudicando a otro grupo de pacientes en los que las probabilidades de supervivencia son mayores. En este sentido, existe un continuo conflicto entre aspectos éticos y morales y la gestión de las listas de espera en lo que respecta a la concesión de órganos del pool de donantes cadavéricos a pacientes con recidiva del VHC. Es un problema de difícil solución si no se amplía esta fuente de donantes en otras direcciones como el donante vivo o el donante en asistolia.

C) Cirrosis biliar primaria

La tasa de recidiva postrasplante de la cirrosis biliar primaria (CBP) se estima entre un 11% y un 23% [223]. El tiempo medio para la recurrencia de la enfermedad es de 3-6 años [224]. Los hallazgos patológicos son necesarios para establecer el diagnóstico de la recidiva, encontrando destrucción granulomatosa de los conductos biliares así como infiltración por células plasmáticas lo que ayudará al diagnóstico diferencial con otros procesos como el rechazo agudo y crónico [225].

El tratamiento con inmunosupresores en la recidiva de la enfermedad es controvertido. El uso de ciclosporina en lugar del tacrólimus parece

disminuir el índice de recurrencias e incluso retrasar el momento de aparición de las mismas [225, 226].

Como la recurrencia de la enfermedad suele ser lenta, en raras ocasiones se necesita un retrasplante. Renz and Ascher [227] publicaron una tasa de recurrencia de la CBP del 14% en una serie de 58 pacientes, con tres fallos del injerto, uno falleció, otro se incluyó en lista y un tercero, se retrasplantó.

D) Colangitis esclerosante primaria

El diagnóstico de la recidiva de la colangitis esclerosante primaria (CEP) precisa de datos colangiográficos y evidencias bioquímicas. Los hallazgos de las biopsias con colangitis fibrosantes y lesiones obstructivas biliares pueden ayudar pero no dan un diagnóstico definitivo y se deben descartar otras causas de daño biliar como lesiones anastomóticas, isquémicas o estenosis postinfecciosas que pueden simular una recidiva de la CEP [228].

La tasa de recidiva de la CEP es de un 9%-45% según las series [229, 230]. Sheng et al [231], en una serie de 62 pacientes, 30 con CEP y 32 en el grupo control, encontró que cerca del 40 % de los pacientes tenían posibles evidencias de recurrencia de la CEP en la colangiografía. El 47% de los pacientes trasplantados por CEP tenían estenosis en la colangiografía, frente al 13% en el grupo control ($p=0.005$).

En un estudio de la UNOS, en una serie de 2.154 pacientes de menos de 50 años y trasplantados por CEP, 315 (15%) precisaron retrasplante [230], por las complicaciones biliares, recurrencia de la enfermedad y por el rechazo crónico. La supervivencia global a los 5 años fue del 90% pero la supervivencia de los injertos, en los pacientes que presentaron recidiva, fue de sólo el 52%.

E) Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune de novo puede aparecer en un alto porcentaje de pacientes trasplantados por otras etiologías [232]. En los niños es especialmente importante, con una incidencia de un 5-10%, probablemente por la interferencia de la inmunosupresión con los procesos de maduración de los linfocitos T.

Los estudios de Aguilera [233] han demostrado que la hepatitis autoinmune de novo se debe al desarrollo de anticuerpos anti-Glutathion S-transferasa T1 (una enzima que se expresa de forma preferencial en el hígado y riñón) en receptores que reciben un hígado donante positivo para la Glutathion S-transferasa T1 [234] .

F) Hepatitis alcohólica

La enfermedad hepática inducida por el alcohol representa un 25% de todas la indicaciones para trasplante hepático [235]. La tasa de mortalidad por cirrosis alcohólica sobre el injerto es de un 5% [236]. Aunque la

recurrencia histológicamente significativa por el efecto directo del alcohol es rara, existen otras comorbilidades serias que afectan al paciente que recae en el consumo de alcohol tras el trasplante.

Los predictores de la recurrencia pueden ser varios. Los más importantes son el tiempo de abstinencia pretrasplante y la dosis de alcohol diaria consumida. La mayoría de los centros sólo aceptan candidatos para ser trasplantados si han cumplido un periodo de abstinencia de un mínimo de 6 meses, periodo que puede ser demasiado corto. Bellamy et al demostraron que el primer episodio de rechazo se retrasa más en los pacientes que han mantenido una abstinencia más prolongada pretrasplante [237]. La tasa de alcohol consumida diariamente es un factor predisponente a la recaída postrasplante. Se ha podido observar que la falta de cumplimiento en el tratamiento inmunosupresor va asociado a la recaída y a un aumento en las comorbilidades, como ya demostró Gish [238]. En la serie de Cuadrado [239] de 54 pacientes trasplantados por alcohol y con enfermedad hepática por recaída, la supervivencia a los 5 años era del 92%, similar a la de otras causas de trasplante por enfermedad hepática terminal. Sin embargo, la supervivencia a los 10 años entre los que mantenían el consumo de alcohol cae drásticamente al 45% frente al 86% de los que mantienen la abstinencia ($P < 0.01$).

G) Esteatohepatitis no alcohólica

La esteatosis y la esteatohepatitis no alcohólica tienen una tasa de recurrencia estimada postrasplante del 11-38% [240]. La diabetes, la hiperlipidemia y la obesidad que aparecen como consecuencia del tratamiento inmunosupresor son frecuentes tras el trasplante y es conocida la asociación de estas patologías con el desarrollo de la esteatohepatitis no alcohólica. La progresión de la esteatosis no alcohólica a la esteatohepatitis no alcohólica postrasplante ya fue documentada por Contos et al [241] donde, además de la progresión en los cambios histológicos, demostró que el uso repetido de esteroides también influye de manera importante en la recurrencia de la esteatohepatitis no alcohólica.

H) Hepatocarcinoma

Las tasas de recurrencia del hepatocarcinoma varían en función de las series y de los criterios de inclusión de los pacientes con hepatocarcinoma. En general, los dos factores pronósticos más importantes son el tamaño y el número de tumores [242]. Son estimaciones preoperatorias basadas en técnicas de imagen. En estudios histológicos se han identificados factores pronósticos adicionales, incluyendo el grado histológico, la actividad mitótica y el grado de invasión vascular [243].

Estudios inmunohistoquímicos han identificado otros factores de valor pronóstico como son: la expresión de la β -caterina, la detección de una sobreexpresión de la proteína p53 o el índice Ki67/MIB-1 [244-246].

3.2.5.- Secuelas tardías

Entre las secuelas tardías destacan de manera especial las complicaciones biliares aunque el injerto puede verse afectado de forma definitiva en sus funciones sintéticas.

A) Complicaciones biliares

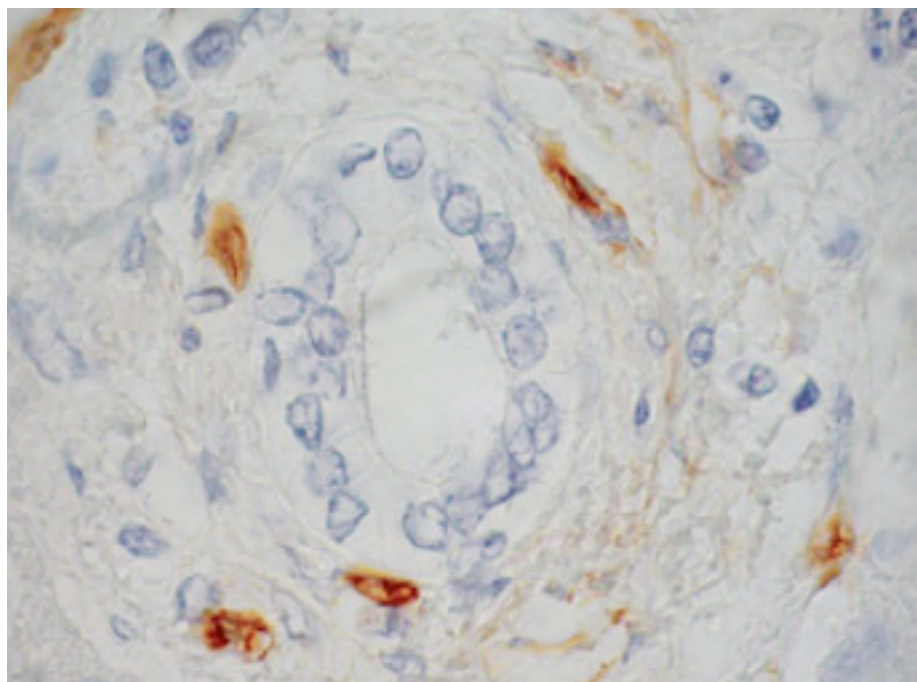
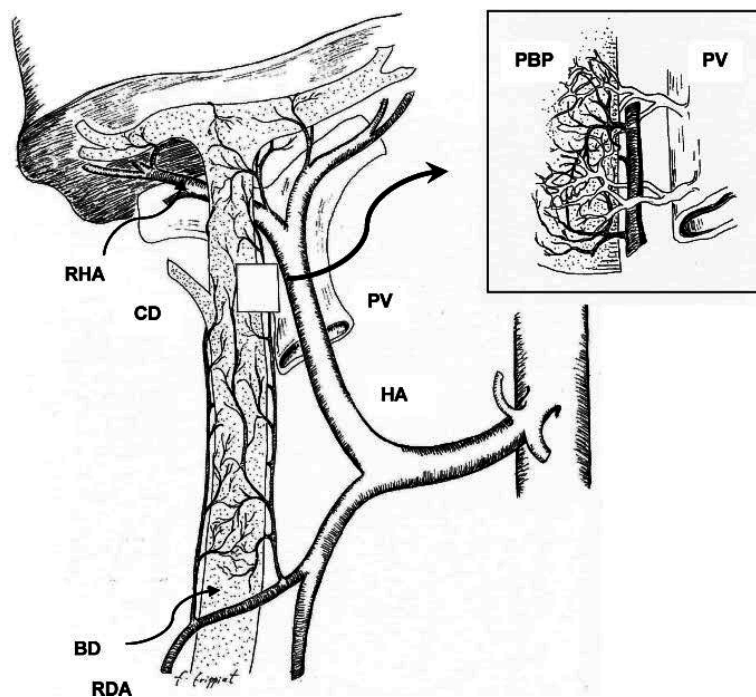
Las complicaciones biliares continúan siendo la principal causa de morbilidad en el receptor con una incidencia del 10%-30% y una mortalidad del 10% [247]. Las fugas y las estenosis biliares son las más frecuentes aunque también podemos encontrar hemobilia, disfunciones del esfínter de Oddi y obstrucción por cálculos y moldes biliares [248]. La etiología es variada pero la mayoría son debidas a problemas arteriales, daño de preservación, incompatibilidad ABO y otros factores inmunológicos, recidiva de enfermedades colestáticas y problemas derivados de la propia técnica quirúrgica [249]. Suelen diagnosticarse dentro de los 6 primeros meses tras el trasplante, siendo la causa más frecuente de disfunción del injerto a partir del tercer mes [250].

La fuga biliar puede verse hasta en un 22% de los casos, pudiendo ser anastomótica o no anastomótica. Generalmente son complicaciones precoces durante los primeros días postrasplante. Un alto porcentaje de fugas menores no requieren tratamiento inmediato pero pueden desencadenar una estenosis tardía [251, 252].

Un problema mayor son las estenosis de la vía biliar. Pueden afectar hasta un 14% de los pacientes trasplantados [248]. Su origen es múltiple: problemas técnicos, complicaciones arteriales, daños de preservación, rechazo e infecciones por CMV. Las estenosis anastomóticas suelen ser secundarias a problemas técnicos. El tratamiento convencional es la reconversión de la vía biliar con una derivación bilio-digestiva en Y de Roux aunque en la actualidad se obtienen buenos resultados con el tratamiento endoscópico [253, 254]. Las estenosis de localización no anastomóticas suelen ser secundarias a problemas arteriales o a daño de preservación, donde la arteria puede estar permeable. Esto último es lo que se denomina colangiopatía isquémica [255]. Las lesiones intrahepáticas suelen ser más difusas y difíciles de manejar y pueden llegar a requerir un retrasplante por la alta incidencia de colangitis.

La vía biliar depende exclusivamente del aporte de sangre arterial. Casi el 50% de la sangre arterial que recibe el hígado va destinada a los conductos biliares. En un hígado normal, la obstrucción proximal de la arteria hepática no induce problemas isquémicos biliares por la existencia de colateralidad, requiriendo obstrucciones a nivel de pequeñas arterias ($< 200 \mu\text{m}$) o del plexo biliar para tener significado clínico. El hígado trasplantado carece de la red de colaterales y su aporte de oxígeno depende exclusivamente de la arteria hepática por lo que complicaciones arteriales tendrán consecuencias importantes sobre la vía biliar (**Figura 28**).

Vascularización de la vía biliar



Semin Liver Dis 2008; 28: 235-246
The Anatomical Record; 2008: 653-660

Figura 28

Pocos estudios que han establecido la relación entre la disfunción del injerto y la incidencia de complicaciones biliares [256, 257]. En un estudio multivariante Baccarani [258] demostró la influencia de la esteatosis en la incidencia de complicaciones biliares, especialmente la macroesteatosis de más del 25%. Como ya han podido demostrar otros autores, la esteatosis causa un grave daño obstructivo a la microcirculación. Ijaz, en el análisis univariable identificó como factor importante de aparición de complicaciones biliares al tiempo transcurrido entre la reperusión portal y la arterial, tema aún en debate [259], aunque en el análisis multivariante éste factor no fue significativo.

B) Alteraciones de la función sintética

La consecuencia final del fracaso del injerto es la pérdida progresiva e irrecuperable de las funciones sintéticas del injerto, especialmente la síntesis proteica contribuyendo al estado de desnutrición progresiva, mayor predisposición a las infecciones y la evolución hacia un fracaso multiorgánico progresivo .

IV.- MEDIDA DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA.

MEDIDA DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

4.1.- FUNCIONES DEL HÍGADO

El hígado es un órgano que evolutivamente ha adquirido una gran capacidad de funciones bioquímicas, de síntesis y excreción (**Tabla 13**).

Principales funciones del hígado
Metabolismo de carbohidratos Captación de glucosa Síntesis y almacenamiento de glucógeno Glucogenolisis y gluconeogénesis
Metabolismo lipídico Oxidación de ácidos grasos Síntesis de lipoproteínas, colesterol, triglicéridos y fosfolípidos Cetogénesis
Metabolismo proteico Degradación de aminoácidos Síntesis de proteínas, ácidos nucleicos y urea
Metabolismo del grupo hemo Síntesis del grupo hemo y de porfobilinógenos
Formación y secreción de bilis
Inactivación de diversas sustancias Tóxicos, esteroides y otras hormonas
Síntesis de proteínas plasmáticas Albumina y proteínas de fase aguda
Inmunidad Células de Kupffer
Tabla 13

4.2.- TESTS HEMATOLÓGICOS

La complejidad estructural y funcional del parénquima hepático dificulta el encontrar un test ideal para evaluar de forma global la función hepática. La mayoría de los laboratorios utilizan una batería de determinaciones bioquímicas para el diagnóstico y el manejo de muchas enfermedades hepáticas aunque su valor es limitado ya que presentan una baja sensibilidad y baja especificidad. La mayoría de las determinaciones se basan en medir la integridad de la membrana celular y, por extrapolación, se consideran medidores de la función hepática. Hasta el momento actual, la distinción entre disfunción y daño definitivo del injerto se basa en la observación clínica y en los datos de laboratorio, siendo en ocasiones muy difícil diferenciarlos.

De forma genérica, los tests que habitualmente se utilizan para la determinación de la función hepática se dividen en:

- Medidores de la capacidad de transporte y metabolización.
- Tests que detectan lesiones de los hepatocitos.
- Medidores de alteraciones en los mecanismos de excreción.
- Tests que determinan la capacidad de biosíntesis.

4.2.1.- Tests que miden la capacidad de transporte y metabolización

A) Bilirrubina

Es un anión derivado de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos. Podemos hacer determinaciones de tres tipos basados en el método de determinación de la bilirrubina de Van der Bergh: bilirrubina total cuyo rango normal es de 0.2-0.9 mg/dl; bilirrubina directa, es la fracción soluble o conjugada de la bilirrubina cuyo rango normal es de 0.3 mg/dl y bilirrubina indirecta, o no conjugada.

La concentración sérica de bilirrubina refleja el balance entre la destrucción de los eritrocitos y la capacidad del hígado para captarla, conjugarla y excretarla. Su determinación no es sensible ya que el hígado tiene una alta capacidad de excretarla por lo que pueden existir hepatopatías graves con mínimas elevaciones de los niveles de bilirrubina. Además, podemos ver hiperbilirrubinemias en enfermedades ajenas al hígado como es el caso de la eritropoyesis ineficaz, los trastornos hemolíticos y en trastornos del transporte de la bilirrubina. Sin embargo, la bilirrubina puede tener un valor pronóstico en situaciones como la hepatitis fulminante donde sus niveles se han asociado con incrementos en la mortalidad.

B) Urobilinógeno

Su detección precoz en orina le hace ser un indicador sensible de disfunción hepatocelular, especialmente por alcohol y en cirrosis bien

compensadas. En hepatitis virales aparece precozmente en la orina. También se eleva de forma marcada en situaciones de hemólisis. Por el contrario, desaparece de la orina en situación de colestasis.

4.2.2.- Tests que detectan lesiones de los hepatocitos

A) Aminotransferasas

Son las enzimas más utilizadas y se consideran indicadores específicos de necrosis hepatocelular. La aspartato-aminotransferasa (AST), o también denominada glutamato-oxalacético transaminasa (GOT); y la alanina-aminotransferasa (ALT), también denominada glutámico-piruvato transaminasa (GPT). La ALT es una enzima que se localiza en el hígado pero la AST está presente en una gran variedad de tejidos como el músculo cardiaco, músculo esquelético, riñón y tejido cerebral, además del hígado. La ALT es una enzima citoplasmática mientras que la AST se encuentra en el citoplasma y en las mitocondrias de los hepatocitos y son dos isoenzimas distintas.

Encontramos elevaciones de los niveles séricos de AST mitocondrial en situaciones de necrosis hepática aunque también se han visto en casos de enfermedades hepáticas crónicas y en infartos de miocardio [260].

La elevación de los niveles de aminotransferasas puede catalogarse en:

- Leve: cuando los niveles están 1-3 veces por encima del valor normal. Este tipo de situaciones es frecuente verlas en casos de atresias de vía biliares extrahepáticas, hígados esteatósicos, cirrosis, esteatohepatitis no alcohólicas, en toxicidades por drogas, miositis, distrofia muscular de Duchenne y en casos de ejercicio muscular intenso.
- Moderada: los niveles están 3-20 veces por encima de lo normal. Suele suceder en casos de hepatitis agudas y crónicas, hepatitis autoinmunes, hepatitis alcohólicas y secundarias a drogas y en los casos de obstrucciones aguda del tracto biliar.
- Severa: los niveles están más de 20 veces por encima de lo normal. Suele verse en casos de hepatitis agudas virales, necrosis hepáticas inducidas por drogas o tóxicos y en estado de shock circulatorio. Aunque los niveles de enzimas pueden reflejar la extensión de la necrosis, no se correlacionan con los resultados finales. De hecho, una reducción en los niveles de ALT y AST puede significar la recuperación o peor pronóstico en una misma enfermedad como es la hepatitis aguda fulminante.

Un índice utilizado frecuentemente en clínica es la ratio AST/ALT. Una ratio por debajo de 1 es frecuentemente observada en casos de hepatitis virales, hepatitis tóxicas, hepatitis crónica activa y en hepatitis colestásicas. Por el contrario, una ratio por encima de 2 suele observarse en casos de enfermedad de Wilson, enfermedades hepáticas crónicas y en la hepatitis alcohólica.

4.2.3.- Test que miden alteraciones en los mecanismos de excreción

A) Fosfatasas alcalinas

Es una enzima que se encuentra en las microvellosidades de los canalículos biliares y en la superficie sinusoidal de los hepatocitos. No es una enzima exclusiva hepática, también puede encontrarse en el hueso y riñón. Existe otra variedad de origen genético diferente en la placenta y el intestino. A nivel hepático se han encontrado de formas distintas pero su significado biológico se desconoce.

Los valores normales de esta enzima varían en función de la edad aunque no con el sexo. Sus valores se elevan en la mayoría de los procesos colestásicos, tanto intrahepáticos como extrahepáticos. Suelen encontrarse niveles muy elevados en los casos de atresia biliar extrahepática.

El mecanismo por el que la fosfatasa alcalina alcanza la circulación es desconocido. Uno de los aceptados consiste en la ruptura de los canalículos

biliares hacia los sinusoides y el otro, la incapacidad del hígado enfermo de eliminar la fosfatasa alcalina originada en el hueso, intestino y el propio hígado [261].

En hepatitis agudas virales, los niveles de fosfatasas alcalinas pueden ser normales o moderadamente elevados por lo que, como en otros tipos de determinaciones, no son específicas de alteraciones hepáticas. Lesiones metastásicas hepáticas y óseas, abscesos, enfermedad granulomatosa hepática y la amiloidosis, también pueden ser causa de elevación de los niveles de fosfatasas alcalinas. De igual manera, algunas drogas como la cimetidina, furosemida, fenobarbital y fenitoína, pueden elevar los niveles de fosfatasas alcalinas.

B) Glutamyl-transpeptidasa

La glutamil transpeptidasa (GGT) es una glucoproteína de membrana que cataliza la transferencia del grupo gamma-glutamyl a otros péptidos, a algunos aminoácidos y al agua. Se encuentra en grandes cantidades en el riñón, hígado, páncreas, intestino y próstata.

Es frecuente encontrar un pico de GGT en la segunda o tercera semana de evolución de una hepatitis viral aguda. Cuando se elevan junto a la fosfatasa alcalina es difícil diferenciar si su origen es hepático u óseo.

En enfermedades hepáticas la actividad de la GGT se correlaciona bien con los niveles de fosfatasas alcalinas y rara vez son normales sus niveles en colestasis intrahepáticas a excepción de algunas formas de colestasis intrahepáticas familiares.

Otras causas que pueden originar elevaciones de la GGT son la diabetes mellitus, pancreatitis agudas, infartos de miocardio, obesidad, distrofia miotónica, el hipertiroidismo, y drogas como el fenobarbital, la fenitoína, paracetamol y antidepresivos tricíclicos.

C) 5-Nucleotidasa

Es una fosfoesterasa que cataliza la desfosforilación de los nucleósidos 5'-monofosfato a sus correspondientes nucleósidos. Se localiza en la membrana plasmática pero también se puede detectar en mitocondrias, microsomas, aparato de Golgi y citosol.

Actualmente se conocen siete 5'-nucleotidasas con especificidad de sustrato así como con distribución, localización celular, regulación y estructura primaria diferentes; hay una variedad con actividad en la membrana e implicada en la señalización extracelular; hay otras seis intracelulares, cinco de ellas citosólicas y una mitocondrial.

Un aumento de la 5'-nucleotidasa sérica siempre corresponde a un aumento de la síntesis provocada por la colestasis, ya que esta enzima no

responde a otros mecanismos de inducción enzimática (alcohol, drogas, etc). Se encuentran valores aumentados en pacientes con enfermedad hepatobiliar con obstrucción biliar intrahepática o extrahepática, hepatocarcinoma y en la cirrosis biliar incipiente. Sus niveles son paralelos a los de la fosfatasa alcalina, pero no aumentan en enfermedad ósea, en el crecimiento, ni está comprometida en el metabolismo de la mucosa intestinal. La determinación simultánea de fosfatasa alcalina y 5'-nucleotidasa permite diferenciar la enfermedad hepatobiliar de las alteraciones óseas. Mientras la fosfatasa alcalina se eleva en ambas situaciones, los aumentos de 5'-nucleotidasa son más específicos en los procesos hepatobiliares con componente obstructivo [262]. En la población infantil y en las embarazadas se producen elevaciones fisiológicas de la fosfatasa alcalina que dificultan su utilización en la detección de alteraciones hepatobiliares. En cambio, la 5'-nucleotidasa permanece inalterada en estas mismas circunstancias.

En modelos animales, algunos autores han propuesto que el mecanismo fundamental por el que se aumenta la concentración de 5'-nucleotidasa en el suero en las fases iniciales de las colestasis es la regurgitación de la 5'-nucleotidasa presente en la bilis [263]. Esta 5'-nucleotidasa biliar deriva de la membrana del polo canalicular del hepatocito. Otros autores sugieren que la forma de 5'-nucleotidasa que se eleva en el suero durante la colestasis procede la membrana hepatocitaria.

Estudios en ratas han mostrado que la ingesta crónica de etanol eleva la concentración de 5'-nucleotidasa en suero, aunque el efecto sobre la membrana del hepatocito parece ser diferente al que tiene lugar para la fosfatasa alcalina [264].

Al margen del valor de la 5'-nucleotidasa en hepatología, esta enzima parece tener también valor pronóstico en pacientes con tumores sólidos. Algunos autores han encontrado que la actividad sérica de la 5'-nucleotidasa, en pacientes sin afectación hepatobiliar, muestra una buena correlación con el estadio de estos tumores, así como con la regresión de los mismos tras el tratamiento. La 5'-nucleotidasa es también un marcador de maduración de los linfocitos humanos de sangre periférica, ya que su actividad es varias veces mayor en células T y B periféricas adultas que en timocitos y en células B de bazo fetal o de sangre de cordón. También se ha estudiado el posible papel de la 5'-nucleotidasa como marcador de diferentes leucemias y como un indicador precoz y sensible de la deficiencia de zinc [265].

D) Leucina-aminopeptidasa

Es una enzima que se encuentra en diversos tejidos aunque es mucho más abundante en el epitelio biliar. Se encarga de hidrolizar los aminoácidos tisulares por la porción N-terminal de las proteínas y polipéptidos. Es una enzima tan sensible como la fosfatasa alcalina y la 5'-nucleotidasa en detectar las lesiones obstructivas infiltrativas u ocupantes de espacio en el

hígado. Los mayores valores de la enzima se encuentran en los casos de obstrucción biliar.

4.2.4.- Tests que determinan la capacidad de biosíntesis

A) Albúmina

El hígado es la principal fuente de proteínas séricas. Las células parenquimatosas son responsables de la síntesis de albúmina, fibrinógeno y otros factores de la coagulación así como de la mayoría de las globulinas alfa y beta.

La albúmina es, desde el punto de vista cuantitativo, la proteína más importante del plasma. Es sintetizada de forma exclusiva en el hígado y por ello se utiliza como índice de medida de la función hepática. Su vida media en plasma es de unos 20 días por lo que no es un buen índice de medida de la función hepática en los casos de enfermedad hepática aguda. La síntesis de albúmina no sólo se ve afectada en los casos de enfermedad hepática sino también en aquellos casos de alteraciones del estado nutricional, trastornos hormonales y en casos de alteraciones osmóticas.

Los niveles de albúmina se encuentran reducidos en los pacientes cirróticos y con ascitis. Se ha comprobado que es un factor pronóstico importante en la enfermedad hepática.

Los valores normales de albúmina están entre 3.5 gr/dl y 4.5 gr/dl. Estos niveles, en ningún caso reflejan de forma exacta la síntesis de albúmina. Los esteroides y las hormonas tiroideas pueden estimular su síntesis. Sin embargo, en las hepatitis agudas virales, en las hepatotoxicidades por drogas y en obstrucciones biliares los niveles de albúmina pueden ser normales.

La hipoalbuminemia no es específica de la enfermedad hepática, pudiendo encontrarse en los estados de malnutrición, en el síndrome nefrótico y en enteropatías pierde-proteínas.

B) Prealbúmina

Los niveles séricos normales de prealbúmina son de 0.2-0.3 g/L. Estos niveles caen en enfermedades hepáticas por reducción de la síntesis. Su vida media es corta y puede ser predictor de cambios en los niveles de albúmina. Su determinación se ha considerado especialmente útil en las hepatotoxicidades inducidas por drogas.

C) Ceruloplasmina

Los niveles séricos normales son de 0.2-0.4 g/L. Es sintetizada en el hígado y se considera una proteína de fase aguda. Es un importante marcador diagnóstico en la enfermedad de Wilson donde sus niveles bajan aunque existen otros procesos en los que bajan los niveles de ceruloplasmina como

se ha visto en el marasmo, el kwashiorkor, las enteropatías pierdeproteínas y la aceruloplasminemia.

D) Procolágeno Tipo III

Es un péptido que se eleva en casos de inflamación, necrosis y fibrosis hepática. Su estudio seriado es útil en las enfermedades hepáticas crónicas.

E) Alfa-1-antitripsina

Es un tipo de glucoproteína que se sintetiza en el hígado y actúa como inhibidor de las serina-proteinasas, especialmente de la elastasa. En condiciones normales, su concentración es de 1-1.6 g/L y sus niveles aumentan en procesos agudos.

F) Tiempo de protrombina

El hígado es el principal productor de once de las trece proteínas que intervienen en la cascada de la coagulación. La mayoría de estos factores están presentes en exceso y la coagulación sólo se ve alterada cuando hay un defecto de síntesis.

El TP evalúa la cascada extrínseca de la coagulación. Su valor normal es de 9 a 11 segundos. La prolongación de este valor no es específica de una enfermedad hepática y se puede observar en casos de deficiencias de algún factor de la coagulación, en la coagulación intravascular diseminada y en toxicidades por drogas.

En enfermedades hepáticas agudas y crónicas el TP puede constituirse como un verdadero marcador pronóstico como en la sobredosis por acetaminofén y en hepatitis agudas alcohólicas.

Sus valores pueden modificarse y mejorar hasta un 30%, o incluso normalizarse a las 24 horas de la administración de vitamina K.

4.3.- TESTS DINÁMICOS DE PREDICCIÓN DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA

La evaluación de la función hepática postrasplante suele basarse en tests estáticos que van a explorar la función secretora y excretora del hígado así como el posible daño celular. Sin embargo, son test que no permiten reconocer el grado de irreversibilidad del daño hepático. Debido a su escasa utilidad para predecir la función, se han desarrollado diferentes tests dinámicos.

El test ideal debería ser aquel que cumpliera las características:

- Ser fácil de realizar.
- Fácilmente reproducible.
- Que los resultados no se vean alterados por las alteraciones del flujo hepático.

4.3.1.- Test de la lidocaína y la determinación del MEGX

Es un método rápido de predecir la función del hígado. Se basa en la determinación del monoetilglicinaxilidida (MEGX), un metabolito de la lidocaína. Aplicado en el trasplante hepático, el test se realiza sobre el donante e intenta predecir la malfunción en el receptor.

Es un test que refleja la actividad metabólica pero también, la perfusión hepática. La técnica ya fue propuesta por Forrest et al [266] que lo consideraron como un buen indicador de disfunción hepática. El inconveniente de su estudio es que lo hicieron en pacientes con enfermedad hepática crónica y no sobre hígados donantes.

La formación del MEGX depende del citocromo P-450 (cP-450). La cinética de formación del MEGX tiene diferentes características en un cirrótico y en un paciente no cirrótico ya que las alteraciones en el flujo sanguíneo hepático pueden alterar la tasa de formación del MEGX.

Oellerich [267] aplicó este test sobre donantes hepáticos. Administró lidocaína en el donante antes de las maniobras de extracción. Primero se toma una muestra de sangre basal. Posteriormente se administra una dosis de 1 mg/kg de lidocaína. Finalmente se obtiene una muestra de sangre del donante quince minutos después de la administración del bolo. Basándose en los resultados finales del trasplante, Oellerich encontró una correcta predicción en un alto porcentaje de casos. Un año después, Burdelski [268], continuando el trabajo de Oellerich, estableció una correlación entre los resultados del test de formación del MEGX y los hallazgos histológicos en el hígado donante. Presentó 48 casos, 36 con histología normal y 12 con alteraciones morfológicas (7 esteatosis y 5 con balonización de los hepatocitos). Los resultados del test eran considerados como buenos si la concentración de MEGX era superior a 90 µg/L; pobre si era de 50-90 µg/L

y malo si era inferior a 50 µg/L. Los niveles de MEGX a los 15 minutos fueron superiores en los donantes con histología normal frente a los que presentaban esteatosis o balonización de los hepatocitos. El fallo primario del injerto sólo se comprobó con concentraciones de MEGX por debajo de 90 µg/L. Siguiendo la misma serie, Oellerich [269] publicó los 69 casos en los que usó el MEXG como predictor de función y encontró que el test mostraba una sensibilidad del 73% y una especificidad del 78% en la predicción de supervivencia a los 20 días del trasplante.

4.3.2.- Test del aliento con isótopos estables

Los tests del aliento fueron introducidos en el diagnóstico de las enfermedades digestivas por Dodds en 1920 pero su auge estuvo en la década de los 70. Con esta denominación se engloba a un grupo de pruebas que, a partir del aire espirado en ayunas y/o después de la administración de diversos sustratos por vía oral, pueden proporcionar información sobre diferentes procesos como la producción de gas en el intestino, la absorción de las grasas e hidratos de carbono, la integridad de la circulación enterohepática de las sales biliares, situaciones de sobrecrecimiento bacteriano, función hepática, colonización por el *Helicobacter pylori* y el metabolismo de algunos fármacos. La mayoría se fundamentan en la elección de un sustrato, el conocimiento del metabolismo de dicha sustancia y en la medida de los productos finales de su metabolismo que son eliminados por la respiración.

De forma genérica, existen dos grupos de pruebas del aliento: las de hidrógeno (H) y las del carbono (C). En la determinación de la función hepática nos interesan las pruebas del C. En cada prueba específica se administra un sustrato marcado con C y se determina el CO₂ expirado en diferentes intervalos de tiempo. El problema está en que el resultado de este tipo de test puede ser alterado por la toma de alimentos, fármacos, motilidad gastrointestinal y estado nutricional del paciente.

A) Test que evalúan la actividad microsomal hepática

El sistema oxidativo de la monooxigenasa u oxidasa de función mixta, es el más utilizado en el metabolismo de los fármacos y se localiza en el sistema microsomal hepático, que corresponde a las membranas del retículo endoplásmico. Las enzimas que intervienen son oxigenasas que utilizan un átomo de la molécula del oxígeno para la oxidación de un sustrato (por ello se llaman monooxigenasas) y el otro átomo es reducido para formar agua (por eso se llaman oxidasas de función mixta).

Las actividades del sistema de las monooxigenasas requieren la integridad de un flujo de electrones que es canalizado por el sistema NADPH-cP-450. El cP-450 consiste en un numeroso grupo de isoenzimas que poseen especificidades superponibles hacia muy diversos sustratos.

A.1) Test de la aminopirina marcada con ^{13}C

El test de la aminopirina marcada fue introducido por Hepner y Vesell en 1974 [270]. La aminopirina es metabolizada en el hígado y su proceso de metabolización depende del cP-450 del sistema microsomal hepático, formándose CO_2 como producto final de la oxidación de sus metabolitos, el cual se exhala con la respiración.

Este test evalúa la desmetilación de ^{13}C -dimetilaminopirina a $^{13}\text{CO}_2$, midiendo la capacidad de detoxificación del hígado por lo que se puede decir que determina la masa hepática funcionante. Algunos estudios han mostrado su eficacia en la predicción de la función hepática en hígado trasplantado [271]. En el estudio de Di Campli [272, 273], demostraron que la eliminación de CO_2 tras la administración de aminopirina marcada mostraba la estabilidad metabólica del hígado tras el trasplante. En todos los casos se comprobó una reducción en la eliminación del CO_2 marcado, normalizándose al sexto día en aquellos pacientes que presentaron función normal y manteniéndose baja en los que presentaban fallo primario del injerto.

A.2) Test de la fenacetina

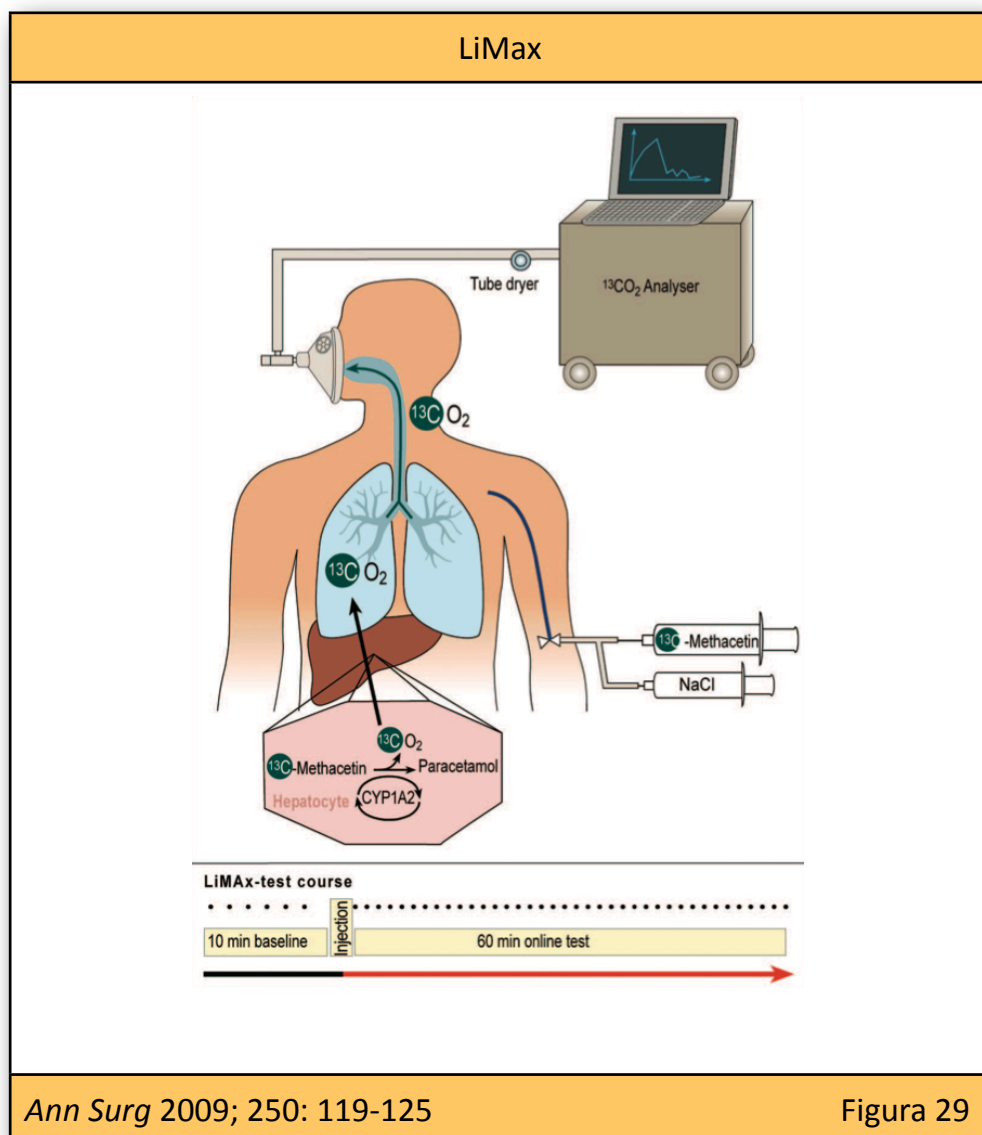
La fenacetina es un fármaco de alta extracción hepática, siendo ésta cercana al 80% en condiciones normales. Su metabolización hepática depende fundamentalmente del sistema oxidativo, en especial del cP-450 1A2 (CYP1A2), y en menor medida, del citocromo P450 2E1. En el hígado se

transforma fundamentalmente en acetaminofén y en una pequeña proporción, en p-fenetidina, 2-hidroxifenetidina, 2 y 3-hidroxifenacetina y N-hidroxifenacetina, metabolitos que, junto al acetaminofén, se excretan conjugados en la orina, eliminándose menos del 0.5% sin cambios. Algunos autores como Breen [273] comprobaron que la tasa de excreción de $^{14}\text{CO}_2$ está claramente disminuida en los enfermos cirróticos frente a los individuos sanos y a pacientes hospitalizados sin enfermedad hepática. Schoeller [274] comparó el test de eliminación de la fenacetina frente al test de la aminopirina en sujetos sanos y en enfermos hepáticos encontrando una alta correlación ($r = 0.77$) entre los resultados de los dos tests en los pacientes con enfermedad hepática y una baja correlación ($r = 0.21$) en los sujetos sanos.

A.3) Test de la metacetina

La metacetina es una sustancia que se metaboliza exclusivamente por el CYP1A2. Esta enzima se expresa exclusivamente a nivel hepático y su grado de expresión es proporcional al volumen de parénquima hepático. George y cols. [275] demostraron que la actividad del CYP1A2 permite discriminar entre una función hepática normal y enfermedades hepáticas, con independencia del grado de colestasis. Además, este sistema enzimático no se afecta por drogas ni tiene variaciones genéticas [276]. La metabolización exclusiva de la metacetina por el CYP1A2 ha puesto en marcha estudios para determinar el valor de esta sustancia como test de función hepática, sin haberse obtenido resultados concluyentes al respecto [277, 278].

Recientemente se está volviendo a valorar la metacetina como predictor de la función hepática tras hepatectomías y tras el trasplante hepático. El nuevo test se denomina LiMax y se basa en la administración de ^{13}C -metacetina por vía intravenosa y su posterior análisis en aire espirado en tiempo real (**Figura 29**).



Stockmann y cols. [279] han publicado recientemente un trabajo sobre 64 pacientes a los que se les iba a practicar una resección hepática mayor y en los que el LiMax test demostró su utilidad como predictor del fracaso del páncreas hepático remanente.

A.4) Test de la cafeína

La cafeína (1,3,7 trimetilxantina) pertenece al grupo de las xantinas (junto a la teofilina y teobromina) y éstas, derivan de las purinas. Tiene una rápida distribución por el organismo y se une en un 30% a la albúmina. Se metaboliza a nivel hepático a través del sistema del CYP1A2 y en menor medida por los citocromos 2E1, 3A3 y 2B6. El paso más importante en su metabolización es la N-desmetilación oxidativa para dar la paraxantina aunque puede seguir la vía de otras N-desmetilaciones dando lugar a la teofilina y teobromina [280].

Al ser un fármaco que se metaboliza casi por completo en el hígado se ha utilizado para la evaluación de la función hepática. El primer trabajo que demostró que la vida media de la cafeína se encuentra aumentada en las enfermedades hepáticas se debe a Bernard E. Statland y cols. [281]. El hallazgo de datos contradictorios en muchos estudios ha abandonado este método para la evaluación de la función hepática [282, 283].

A.5) Test del diazepam

El metabolismo del diazepam se realiza a través del citocromo P-450 2C19. Hepner y cols. [284] comprobaron un incremento significativo en el $^{14}\text{CO}_2$ en los pacientes que tomaban anticonvulsivantes frente a un grupo control, encontrando también una significativa reducción en los pacientes con enfermedades hepáticas distintas a las colestáticas. Los conocimientos posteriores del polimorfismo genético del gen del citocromo P-450 2C19 hicieron que se abandonara el diazepam como sustrato para determinar la función hepática por la importante variabilidad de los resultados.

A.6) Test de la eritromicina

La eritromicina se metaboliza a través del citocromo P-450 3A (CYP3A) y el átomo de carbono rápidamente se convierte en CO_2 exhalado. Watkins y cols. [285] encontraron importantes variaciones en la producción de CO_2 exhalado tras la administración de ^{14}C -N-metil-eritromicina en un grupo de pacientes con función hepática y renal normales. Igualmente encontraron grandes variaciones tras la administración de inductores (dexametasona y rifampicina) o inhibidores (triacetiloleandomicina) del CYP3A.

El CYP3A es también responsable del metabolismo de la ciclosporina A (CyA), por lo que este test también se ha utilizado como predictor de los niveles de CyA.

Schmit y cols. han encontrado una correlación entre los resultados del test de la eritromicina, los niveles de CYP3A y la actividad catalítica en los receptores de un trasplante hepático en la fase precoz, habiéndose demostrado como útil, sensible y específico para la detección de un grupo de pacientes con disfunción severa y gran riesgo de pérdida del injerto [286].

B) Test que evalúan la actividad citosólica hepática

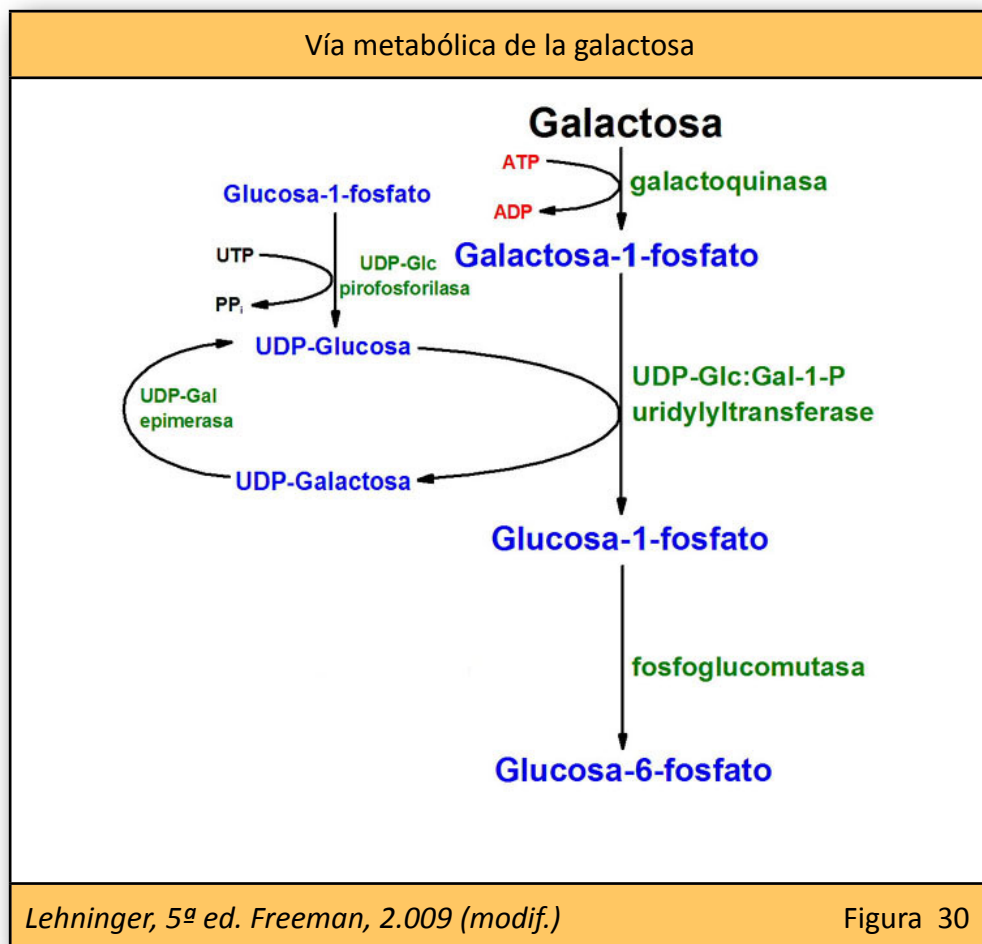
B.1) Test de la galactosa marcada con [^{13}C]

La galactosa tiene un metabolismo hepático y la enzima limitante del proceso es la galactoquinasa, una enzima localizada en el citosol de los hepatocitos (**Figura 30**).

La membrana sinusoidal de los hepatocitos tienen una alta capacidad de extracción de este glúcido. Cuando la galactosa es administrada en altas dosis, su metabolismo hepático va a depender principalmente del flujo sanguíneo. Se necesitan altas dosis de galactosa para saturar la vía metabólica pero proporciona una importante información de la masa hepática funcionando [287].

La utilidad clínica de este test ya fue comprobada por Saadeh [288]. Demostró que el test era capaz de distinguir entre individuos sanos y cirróticos así como categorizarlos según la clasificación de Child Pugh. Mion

y cols. [289] demostraron que el test del aliento de la galactosa está claramente disminuido en los pacientes con hepatitis crónica asociada al virus de la hepatitis C (VHC) e inversamente proporcional al grado de fibrosis hepática por lo que podría considerarse como de valor pronóstico en el seguimiento de pacientes con VHC.



El test de la galactosa se ve claramente alterado en dos situaciones: los casos de consumo de alcohol en los que se produce una inhibición de la enzima epimerasa encargada de transformar la galactosa-1-P en glucosa; y

en los procesos que cursen con hiperglucemia, en los que la galactosa queda diluida por la alta concentración de glucosa.

B.2) Test de la fenilalanina

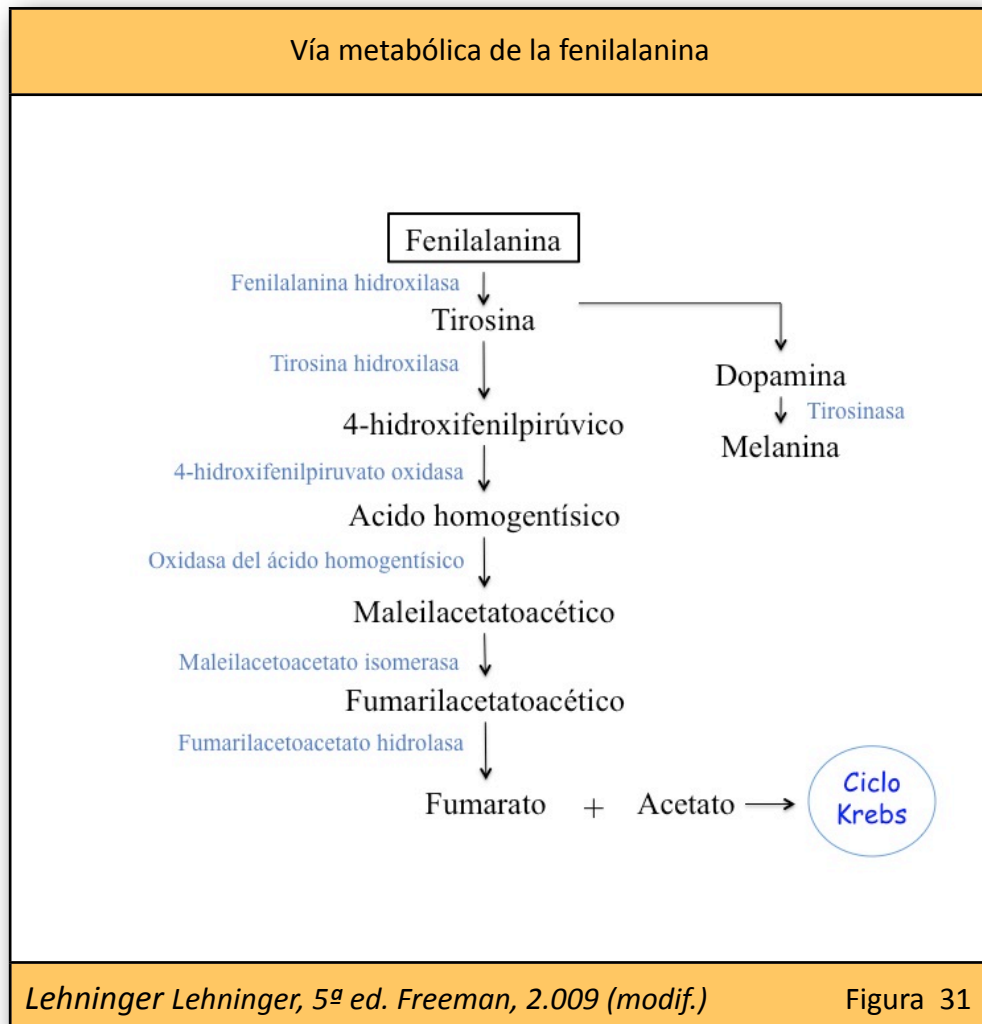
La fenilalanina y la tirosina son los aminoácidos aromáticos cuya metabolización se realiza fundamentalmente a nivel hepático. La fenilalanina participa en una gran cantidad de vías metabólicas, siendo la más importante es su hidroxilación hacia tirosina por la fenilalanina-hidroxilasa hepática. Otras tres vías, cuantitativamente menos importantes, son las de la formación de ácido fenil-pirúvico (transaminación), la de la beta-fenil-etil-amina (decarboxilación) y la acetilación del grupo amino (**Figura 31**).

Muchos estudios han demostrado la utilidad del test del aliento de la fenilalanina. Burke [290] encontró una correlación entre el test y la clasificación de Child Pugh como predictores de la severidad de la enfermedad hepática. También se ha visto que es un test sensible como predictor de complicaciones en pacientes sometidos a hepatectomías [291].

C) Test que evalúan la actividad mitocondrial hepática

La disponibilidad de un test no invasivo que permita cuantificar la función mitocondrial hepática in vivo puede ser muy útil en la valoración pronóstica

y en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con patología hepática aguda y crónica.



C.1) Test del ácido alfa-ketoisocaproico

El ácido alfa-ketoisocaproico (KICA) puede metabolizarse por dos vías: la vía de la decarboxilación oxidativa a través del complejo alfa-cetoácido-dehidrogenasa, localizado exclusivamente en la mitocondria o, a través la transaminación en la vía de la leucina.

En los humanos existe gran cantidad de alfa-cetoácido-dehidrogenasa en la mitocondria extrahepática, pero la mayoría se encuentra en su forma inactiva. Lauterburg y cols. [292] evaluaron la función mitocondrial en pacientes con enfermedad hepática (alcohólica y no alcohólica) y en sujetos sanos mediante la administración de 2-keto-1-¹⁴C-ácido-isocaproico junto a una carga de leucina para bloquear la vía de la transaminación. Pudieron comprobar que existía una significativa reducción en el ¹⁴CO₂ exhalado en los pacientes con hepatopatía alcohólica frente a los pacientes con hepatopatías no alcohólicas y frente a los sujetos sanos, con una $p < 0.01$. Obtuvieron resultados similares con la utilización de ¹³C-KIKA. En pacientes alcohólicos la decarboxilación del KIKA está claramente reducida a pesar de que los test cuantitativos de función hepáticas sean normales, por lo que se considera que el test del aliento del KIKA no sólo refleja una pérdida de la masa funcional hepática sino también una marcada reducción en la actividad del complejo de la alfa-cetoácido-dehidrogenasa. El test del ¹³C-KIKA también se ha utilizado para la valoración de la esteatosis y se ha demostrado su utilidad en la diferenciación de la esteatosis alcohólica y la no alcohólica [293].

Este test se ha mostrado útil en la valoración de la disfunción mitocondrial reversible causada por el consumo de sustancias como el etanol o el ácido acetilsalicílico. En sujetos sanos, tras la administración aguda de etanol (que reduce la ratio de la NAD⁺/NADH) el test del ¹³C-KIKA se ve claramente disminuido mientras que la administración de ácido acetilsalicílico (que

aumente la ratio NAD^+/NADH), el test del ^{13}C -KICA está claramente aumentado [294, 295]. Esta capacidad de detectar los efectos subtóxicos sobre las mitocondrias ha llevado a la utilización del test del ^{13}C -KICA para valora el efecto de la lamivudina [296] y el FK 506 [297] sobre la función mitocondrial en pacientes con hepatitis crónicas por VHB y los pacientes con trasplante hepático respectivamente.

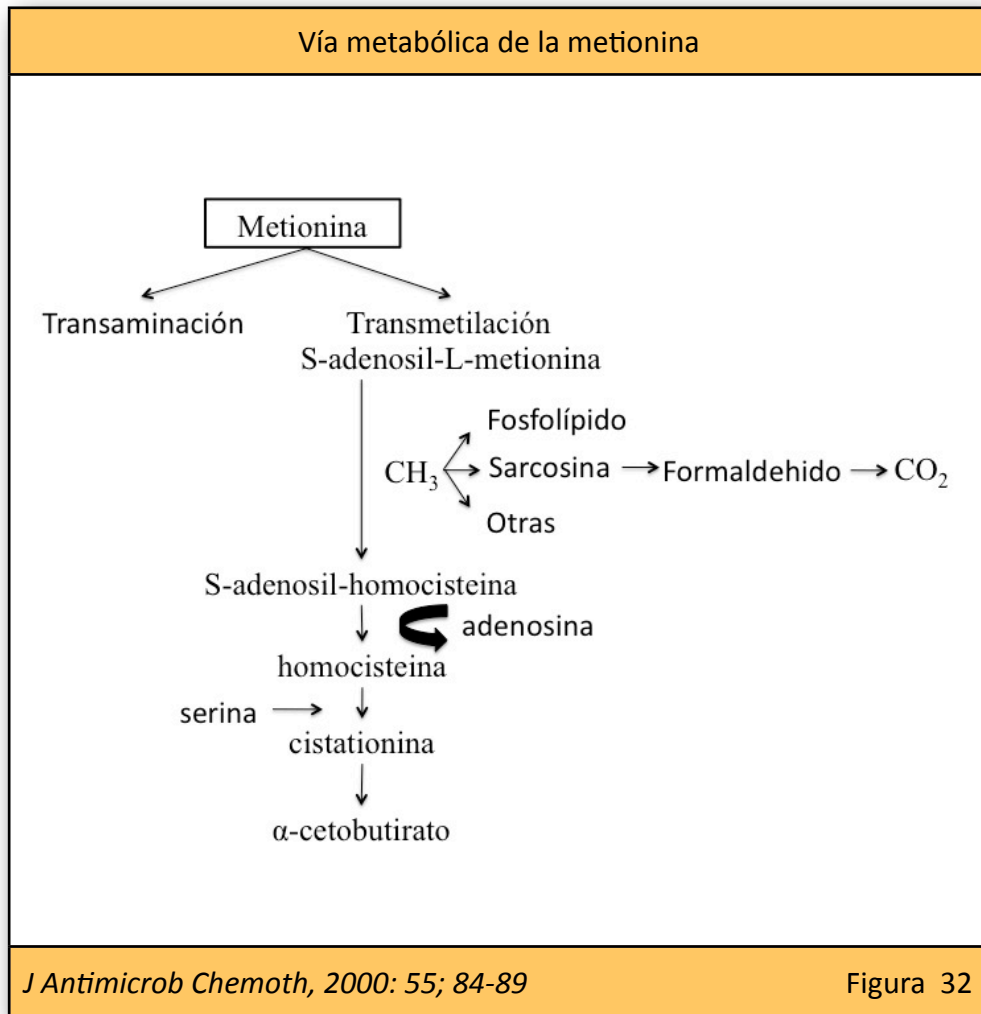
C.2) Test de la metionina marcada con ^{13}C

Evalúa la reserva energética del hepatocito y se basa en la determinar la capacidad de generar ATP por las mitocondrias [298].

La metionina es un aminoácido esencial cuya metabolización es fundamentalmente hepática y se realiza por dos vías (**Figura 32**):

- Transaminación a ácido alfa-ceto-gamma-metilbutírico. Tiene lugar en el hígado, no en condiciones metabólicas normales.
- Transmetilación a través de la enzima metionina adenosín-transferasa, obteniendo la homocisteína como principal metabolito. La S-adenosil-L-metionina es convertida en S-adenosil-L-homocisteina por medio de la enzima N-metil-transferasa. La misión de esta enzima es remover grupos metilo hacia otras moléculas. La mayoría de ellos son cedidos a la vía de la sarcosina. Esta molécula es oxidada por la sarcosina-

deshidrogenasa dando como consecuencia final la formación de una molécula de CO_2 . Estas reacciones enzimáticas tienen lugar, de manera exclusiva, en las mitocondrias de los hepatocitos [299].



La determinación de $^{13}\text{CO}_2$ en el aire exhalado de pacientes a los que se administra metionina marcada con ^{13}C se ha utilizado como test no invasivo, no radioactivo, para investigar la toxicidad hepática inducida por fármacos [300], el estrés oxidativo hepático inducido por el alcohol [301] y la

evaluación de la función oxidativa mitocondrial en pacientes con esteatosis hepática y cirrosis [302]. El test se realiza administrando 2 mg/Kg de metionina marcada con ^{13}C disuelta en 100 ml de agua. Las determinaciones se realizan antes de la administración de la metionina marcada y en los periodos que transcurren desde los 30 minutos de la administración hasta las 2 horas, en intervalos de 15 minutos. La medición se hace por espectrofotometría.

En el estudio de Di Campli [272], en una serie de 25 pacientes trasplantados, encontraron que los niveles de $^{13}\text{CO}_2$ se encontraban reducidos en todos los pacientes en el primer día postrasplante sugiriendo una reducción en la capacidad de las mitocondrias para producir ATP en la fase precoz del trasplante. Sin embargo, el curso posterior fue distinto en los pacientes con función normal y los que presentaron un fallo primario. En los pacientes con función normal, los valores alcanzaban cifras similares al grupo control al 5º día postrasplante mientras permanecía claramente alterado en los pacientes con fallo primario.

4.3.3.- Test de aclaramiento de colorantes

A) Test de la bromosulfaleína

Consiste en la administración intravenosa de 5 mg/kg de este colorante y en su cuantificación en la sangre extraída por intervalos durante las 2 horas siguientes. Se basa en el hecho de que en el aclaramiento hepático de la


bromosulfaleína están implicadas múltiples funciones del hígado: captación, conjugación, transporte y excreción biliar. Normalmente se produce un descenso rápido de la concentración plasmática del colorante en los primeros 15 minutos para enlentecerse posteriormente.

Debido a que puede causar importantes reacciones alérgicas, su única indicación en el momento actual es la del diagnóstico de la enfermedad de Dubin-Johnson. En ésta, tras un descenso inicial se produce un aumento de los niveles de colorante secundario al reflujo desde los hepatocitos al plasma.

B) Test de aclaramiento del verde de indocianina

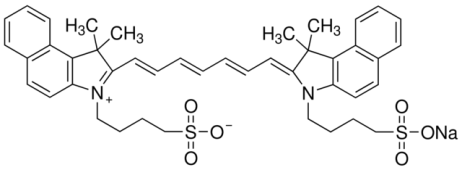
El verde de indocianina (ICG) es un colorante de características hidrosolubles que se desarrolló fundamentalmente durante la segunda guerra mundial por Eastman Kodak. Inicialmente se usaba como colorante fotográfico sensible a los infrarrojos. En 1.956 fue usado por primera vez por Fox y Brooker [302] para calcular el volumen de sangre circulante en humanos (Clínica Mayo). En 1.959 la Food Drug Administration (FDA) aprobó su uso para estudios de dilución del colorante y para el diagnóstico de la función hepática y , en 1.975, para la realización de angiografías oftálmicas. Desde 1.991 el ICG se comercializa por la compañía PULSION Medical Systems, en Alemania y en 1.994, el índice de aclaramiento con ICG fue utilizado por Koneru et al [303] para la evaluación de donantes hepáticos. En 1.996, Tsubono et al [304] lo utilizaron para determinar la

función hepática en el injerto. Shinohara [305] comprobó la utilidad de la espectrodensitometría para calcular la concentración hepática del ICG. En septiembre del 2.007 el ICG se integró como medicamento en nuestro país (Figura 33).

Verde de indocianina	
	Nombre: ICG-PULSION®
	Principio activo: Verde de indocianina
	Características: Polvo liofilizado de color verde.
http://www.pulsion.com Figura 33	

B.1) Fórmula química

La molécula tiene un peso molecular de 774,97 daltons y contiene una proporción de yoduros inferior al 5%. La fórmula química está reflejada en la figura 34.

Verde de indocianina	
	Sal monosódica 2-{7-[1,1-dimetil-3-(4sulfurobutil)benz[e]indilin-2-iliden]hepta-1,3,5-trienil}-1,1-dimetil-1h-benz[e]indolio-3-(butil-4-sulfonato)
C43H47N2NaO6S2	
http://www.pulsion.com Figura 34	

B.2) Indicaciones

Las principales indicaciones establecidas por la casa comercial para la utilización del ICG son las expuestas en la **tabla 14**.

Indicaciones para el uso del verde de indocianina	
Mediciones a nivel microcirculatorio	<ul style="list-style-type: none">- Medición de tiempos circulatorios- Medición de gasto cardiaco y volumen de eyección- Medición de volúmenes ventriculares- Medición de volumen sanguíneo intratorácico- Medición del volumen de sangre circulante- Medición de la perfusión orgánica- Medición de cortocircuitos o shunts intra y extracardiacos- Medición de insuficiencias valvulares intracardiacas- Medición de la perfusión periférica
Diagnóstico de la función hepática	<ul style="list-style-type: none">- Medición de la función excretora del hígado- Determinación de otras funciones hepáticas
Evaluación del fondo del ojo	<ul style="list-style-type: none">- La perfusión de la retina
http://www.pulsion.com Tabla 14	

B.3) Contraindicaciones

Las principales contraindicaciones establecidas por la casa comercial son:

- Neonatos y prematuros que se puedan ser sometidos a una exanguino-transfusión porque el ICG desplaza las sales biliares de sus proteínas transportadoras.

- Pacientes con alergia al yodo.
- Pacientes con patología tiroidea.

B.4) Efectos secundarios

La administración de ICG suele ser bien tolerada. Se han descrito efectos indeseables leves como náuseas, urticaria, erupción cutánea y taquicardia; reacciones anafilactoides como espasmos laríngeos, broncoespasmos e hipertensión arterial; e incluso están descritos casos de shock anafiláctico en relación con partidas defectuosas del producto pero la incidencia es tan baja como 1 por cada 42.000 dosis administradas [306].

No hay suficientes datos para determinar su teratogenicidad ni su fetotoxicidad, aunque experimentos aislados no han evidenciado actividad teratogénica, incluso administrando dosis elevadas de ICG.

La dosis letal (LD50) administrada por vía intraperitoneal a ratones blancos es de 650 mg/kg.

B.5) Modo de administración y dosificación

La vía de administración es la intravenosa. La inyección se hace en bolo, pudiéndose utilizar un acceso periférico o central. La disolución no se debe realizar con las soluciones salinas habituales porque puede hacer precipitar al colorante. Se debe utilizar el líquido solvente que acompaña el preparado, ya que tiene un pH óptimo de 5.5 a 6.5. Una vez realizada la

disolución del colorante debe utilizarse en un plazo inferior a 24 horas desde el momento de su preparación ya que mediciones posteriores no resultan fiables.

A nivel comercial, se puede encontrar en presentaciones de 25 mg, 50 mg y 125 mg que, al diluirlas con su correspondiente frasco de dilución, proporcionan una concentración del producto de 5 mg/ml.

La dosificación recomendada por la Compañía Pulsion para su uso con el LiMON es de 0.5 mg/kg aunque las dosis recomendadas varían en función del test que se va a realizar:

- valoración del gasto cardiaco: 0.1 mg/kg
- determinación de la función hepática: 0.5 mg/kg.

La dosis total diaria recomendada no debe exceder los 5 mg/kg de peso/día lo que implica que no se pueden realizar más de 10 determinaciones al día.

B.6) Interacciones farmacológicas

La administración de ICG puede interferir con las pruebas de determinación de las hormonas tiroideas.

Los inyectables que contienen bisulfito sódico disminuyen su capacidad de absorción, en especial, la combinación con heparina. El uso simultáneo con otros fármacos también puede alterar su absorción (**Tabla 15**).

Fármacos que disminuyen la absorción	Fármacos que aumentan la absorción
<p>Anticonvulsivantes</p> <p>Haloperidol</p> <p>Meperidina</p> <p>Alcaloides opiáceos</p> <p>Nitrofurantoína</p> <p>Fenobarbital</p> <p>Compuestos con bisulfitos</p> <p>Heroína</p> <p>Metamizol</p> <p>Morfina</p> <p>Fenilbutazona</p>	<p>Ciclopropano</p> <p>Probenecid</p> <p>Rifampicina</p>
http://www.pulsion.com	Tabla 15

B.7) Farmacocinética y farmacodinámica del ICG

En estudios de función hepática, el ICG ha demostrado una serie de ventajas sobre otros colorantes [307]. Tras su administración por vía intravenosa se une muy precozmente a las proteínas plasmáticas, especialmente a la alfa-1-lipoproteína y a la albúmina. La eliminación es exclusivamente vía hepática. La cantidad y concentración del ICG en el hígado es directamente proporcional a la del plasma. Su distribución se limita al espacio intravascular y su extracción por los tejidos periféricos,

riñones y pulmón, es insignificante. En voluntarios sanos el ICG no se detecta en la orina, ni en el líquido cefalorraquídeo y no atraviesa la placenta. Tampoco tiene ciclo enterohepático y no se reabsorbe por vía linfática.

El aclaramiento hepático de ICG depende del flujo hepático y de la tasa de extracción por los hepatocitos. Cuando ésta es elevada (próxima a 1), el aclaramiento hepático de ICG equivale al flujo hepático. Por este motivo se puede decir que el aclaramiento de ICG depende del flujo hepático y su eliminación, de su unión a las proteínas.

El transporte del ICG desde el plasma hasta la bilis incluye al menos tres pasos: captación del ICG por la membrana sinusoidal de los hepatocitos; transporte a nivel citoplasmático y eliminación por la membrana en contacto con los canalículos biliares.

Membrana sinusoidal

Las proteínas involucradas en el transporte de la molécula de ICG a través de la membrana del hepatocito no están bien identificadas pero parece ser un mecanismo independiente del sodio y no consume energía en forma de ATP. Se caracteriza por varios aspectos: es un mecanismo saturable; puede sufrir inhibición competitiva por otras moléculas; se puede invertir el flujo de paso del ICG especialmente cuando se produce la inhibición competitiva [308].

En paciente con función hepática normal, la eliminación del ICG de la sangre sigue una cinética de orden 1 donde la velocidad de eliminación del fármaco es directamente proporcional a su concentración. Como el mecanismo de eliminación es saturable, al llegar a la dosis de saturación, el proceso de eliminación se comportará como uno de orden cero en la que la velocidad de eliminación del fármaco es independiente de su concentración. En el momento en que las dosis plasmáticas estén por debajo de los valores de saturación, la cinética de eliminación volverá de nuevo a ser de orden 1. Este tipo de eliminación se adapta a una cinética que sigue la ecuación de Michaelis-Menten en la que la eliminación dependerá de la concentración plasmática alcanzada, la velocidad máxima de eliminación y la constante de metabolismo (concentración para la que el proceso se encuentra saturado en un 50%).

Transporte del ICG a través del hepatocito

En este proceso el ICG no sufre ninguna transformación a metabolitos y es excretado de forma inalterada en la bilis recuperándose hasta un 99% de la dosis administrada. Este hecho ha favorecido su empleo en el estudio de la función hepática [309].

El transporte intracelular puede seguir varias rutas: difusión pasiva, transporte por estructuras de membranas intracelulares a través de vesículas filamentosas y por el aparato de Golgi.

En estudios experimentales se ha podido comprobar que el 34% se encuentra disuelto en el citoplasma, un 25% en el núcleo, el 16% en las mitocondrias y un 25% en los microsomas [310].

Transporte al canalículo biliar

La membrana canalicular de los hepatocitos está altamente especializada y es capaz de resistir el flujo de bilis con altas concentraciones de aniones orgánicos. El transporte de los aniones a través de la membrana hepatocitaria suele ser dependiente de energía en forma de ATP. En el caso del ICG el mecanismo involucrado en su excreción es el cMOAT y la proteína responsable, la MRP2 aunque existe una vía alternativa mediante procesos de exocitosis [311].

En un adulto sano el promedio normal de eliminación del ICG es de 3,6 mg/kg/min. A los 10 minutos de su administración sólo se detecta una pequeña fracción de ICG en sangre y a los 15 minutos, ya se detecta en la bilis. La concentración máxima se consigue a los 90-120 minutos.

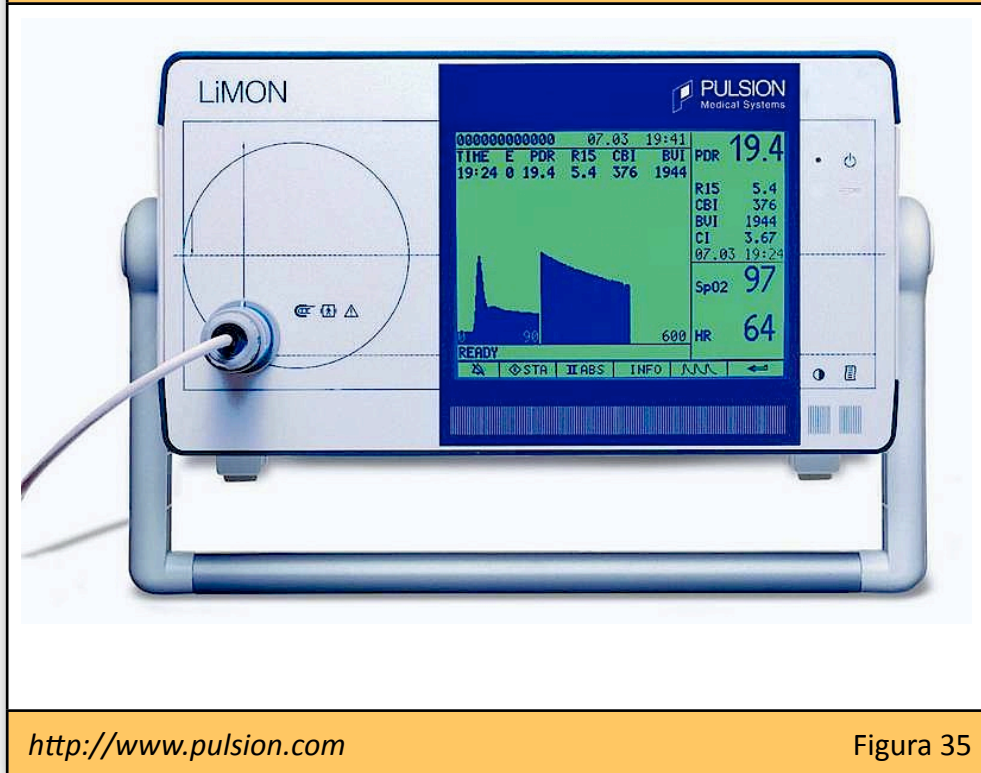
B.8) Determinación de la eliminación plasmática del ICG

La tasa de desaparición plasmática (Plasma Disappearance Rate = PDR) de una sustancia se refiere a la velocidad en que dicha sustancia desaparece del plasma por unidad de tiempo y se expresa en porcentaje por minuto

(% / min). La tasa de desaparición plasmática del ICG se designa con las siglas ICG-PDR.

La medición de ICG-PDR se puede hacer por métodos directos e indirectos. Los directos requieren de extracciones sanguíneas seriadas, quedando en la actualidad relegados a modelos experimentales. Los indirectos pueden ser de dos tipos:

- Invasivos: se utiliza un catéter de fibra óptica que debe introducirse y alojarse en la vena suprahepática [312-314] (COLD®, Pulsion Medical Systems, Munich, Germany). Este sistema permite evitar la extracción de múltiples muestras plasmáticas para su determinación y ha demostrado tener muy buena correlación con las determinaciones plasmáticas [312].
- No invasivos: se basan en la espectrofotometría. Actualmente disponemos de un sistema no invasivo, Non-invasive liver function monitor (LiMON®, PULSION Medical Systems, Munich, Germany), que ha demostrado tener muy buena correlación con el sistema de fibra óptica ($r=0,96$). Hasta el momento se ha extendido el uso de este sistema no invasivo transcutáneo a las unidades de trasplante hepático y a unidades de oftalmología para la realización de angiografías retinianas [315-317] (**Figura 35**).



<http://www.pulsion.com>

Figura 35

Espectrofotometría de pulso

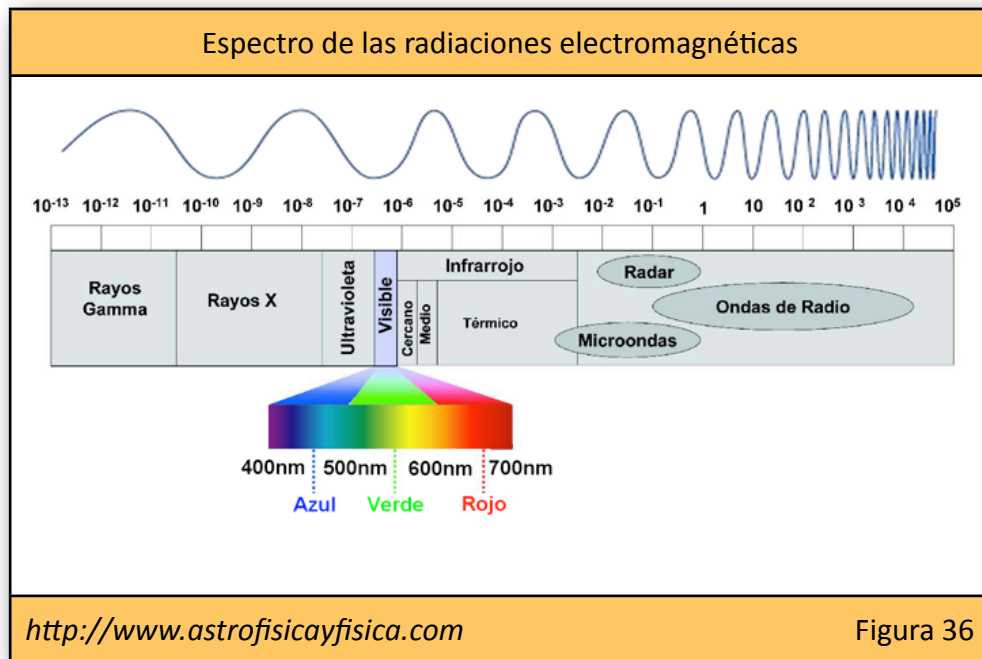
El espectroscopio fue inventado por Robert Wilhelm Eberhard en 1.860 aunque no fue hasta 1.930 cuando Heilmeyer usaría la técnica de la espectrofotometría para determinar el índice de saturación de la hemoglobina. En 1.935 Matthes fabrica el primer aparato capaz de medir la saturación de oxígeno en sangre humana. En 1.940 se utiliza por primera vez el término oxímetro para identificar al primer aparato capaz de medir la saturación de la hemoglobina de los pilotos aéreos. En 1.975 Minolta Corporation descubre que la saturación de oxígeno de la hemoglobina podía medirse analizando la absorción pulsátil de la luz, dando origen al primer oxímetro de pulso en la práctica clínica que, posteriormente ha sido mejorado con métodos informatizados.

a) Bases físicas de la espectrofotometría

La espectrofotometría se basa en la ley de Beer-Lambert. Esta ley describe la interrelación de las partículas de materia con las radiaciones electromagnéticas. Mide la intensidad con la que la luz se transmite a través de una solución en función de la concentración de un determinado soluto. Si somos capaces de medir la absorción de un haz de luz con una longitud de onda específica podremos calcular la concentración de una sustancia.

Los distintos tipos de radiaciones electromagnéticas tienen unas características específicas de propagación de sus ondas (frecuencia, longitud de onda y amplitud o intensidad). La velocidad de propagación de la onda es constante y obedece a la fórmula $C = \lambda \cdot \nu$, donde C ($2,99792458 \times 10^8 \text{ m.s}^{-1}$) corresponde a la velocidad de propagación de la luz en el vacío, (λ) representa la longitud de onda y (ν) representa la frecuencia de esa onda.

En función de las características de las ondas podemos obtener un espectro completo de radiaciones electromagnéticas (**Figura 36**).



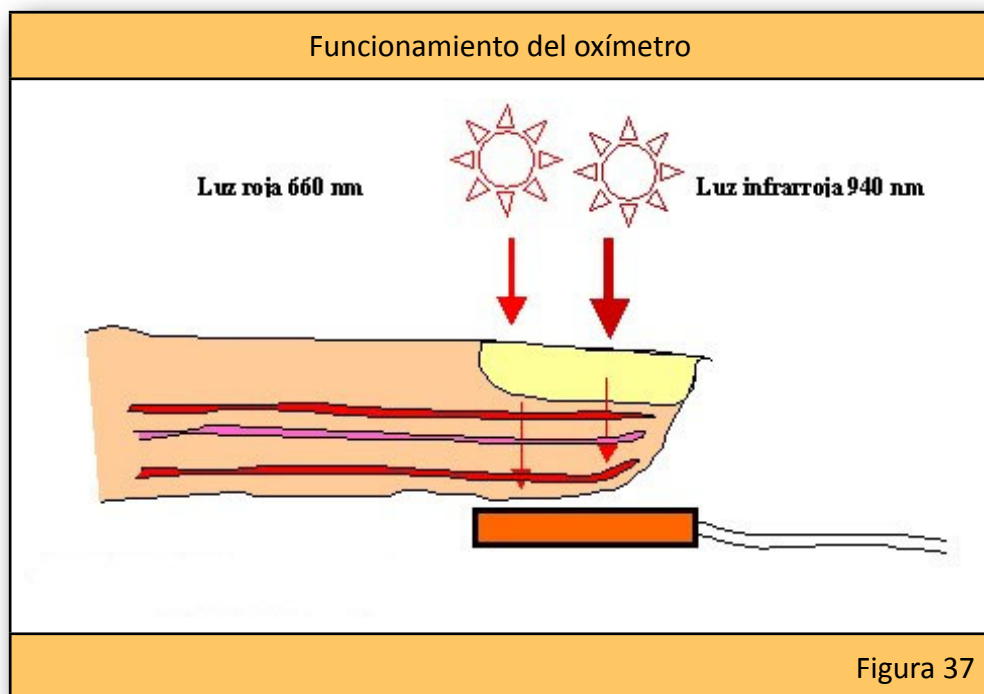
b) Oxímetro de pulso

Proporcionan una evaluación de la oxigenación de la hemoglobina, sincronizada con el pulso, al medir la luz transmitida a través de un lecho capilar. Se basan en el principio de la espectrofotometría. La sangre cambia de color en función de su grado de oxigenación. Existen diferencias en la capacidad de absorción de la luz por la oxihemoglobina (OxHb) y la desoxihemoglobina (DoxHb). La OxHb tiene mayor capacidad de absorber luz infrarroja con una longitud de onda de 940 nm, mientras que la DoxHb tiene mayor capacidad de absorber luz roja con una longitud de onda de 660 nm. Basándose en estas diferentes capacidades de absorción de la luz, se puede determinar la proporción de OxHb y DoxHb por el método de la espectrofotometría.

El sistema de detección del oxímetro se compone de:

- Fuente de luz (diodos emisores de luz: LED): consiste en dos LEDs que emiten luz a longitudes de onda conocidas: 660 nm (luz roja) y 940 nm (luz infrarroja).
- Fotodetectores: Se colocan al otro lado del tejido donde se aplica la fuente de luz y van a transformar la luz transmitida en señales eléctricas que dependerán del grado de absorción de la luz por el tejido. Generalmente se aplican en un dedo (de la mano o del pie) o en el lóbulo de la oreja. La radiación se transmite a través de la sangre (arterial y venosa) y a través de la totalidad del tejido que se encuentra entre el emisor y el detector. Cada pulso de la sangre arterial hace que el lecho capilar se expanda y posteriormente se relaje. En la detección habrá, una parte pulsátil (variable), que representa la zona arterial y una parte fija que representa al resto de las estructuras que atraviesa la luz (sangre venosa, tejidos, hueso y pigmentación de piel). Las variaciones en la longitud de la trayectoria de la luz transmitida permiten al dispositivo distinguir entre la saturación de hemoglobina de la sangre arterial (pulsátil) y la de la sangre venosa y componentes tisulares (estable) al no existir ningún tipo de pulso en el tejido circundante y al ser el pulso de la sangre venosa insignificante (**Figura 37**).

- Microprocesadores: la señal eléctrica generada se envía a un microprocesador que calcula la relación de las dos intensidades transmitidas de las longitudes de onda empleadas comparándola con los datos almacenados obtenidos previamente de los estudios invasivos en seres humanos, con voluntarios sanos. De esta manera puede calcular y presentar la lectura de la saturación de oxígeno (SpO_2).



Densitometría del verde de indocianina

El aclaramiento de ICG se puede determinar por espectrofotometría a través de un pulsidensitómetro colocado en el lóbulo de la oreja o en el dedo. El dispositivo que usamos para determinar la eliminación del ICG es el monitor LiMON® (PULSION Medical Systems, Munich, Germany).

La técnica se debe realizar sobre un tejido bien perfundido, en el que se detecte una densidad óptica pulsátil desde antes de la inyección del colorante hasta diez minutos después [317]. El sensor óptico que se utiliza emite dos longitudes de onda de 805 y 890 nm (próxima a la de los rayos infrarrojos). El pico de absorción para el ICG es de 805 nm y es mínimo a 890 nm. La luz transmitida por los LEDs a través del tejido es captada por los fotodetectores situados al otro lado. La sangre pulsátil y el resto de los tejidos que atraviesan los haces de luz modifican la densidades ópticas de las longitudes de ondas emitidas, (cociente entre la intensidad del haz de luz incidente y la intensidad del haz de luz transmitida). La proporción entre las variaciones causadas por el pulso (AC) y la luz total transmitida (DC) en cada una de las longitudes de onda seleccionadas (805 y 890 nm), depende de la proporción entre la concentración de ICG arterial y la concentración arterial de Hb [317]. Con las proporciones obtenidas en cada longitud de onda [AC:AD (805) y AC:DC (905)], y del conocimiento de la concentración de Hb y la concentración arterial de ICG, podemos conocer la concentración de ICG que persiste en plasma y se puede monitorizar de manera continua para extrapolar posteriormente los resultados y conocer la velocidad de desaparición del ICG (**Figura 38**).

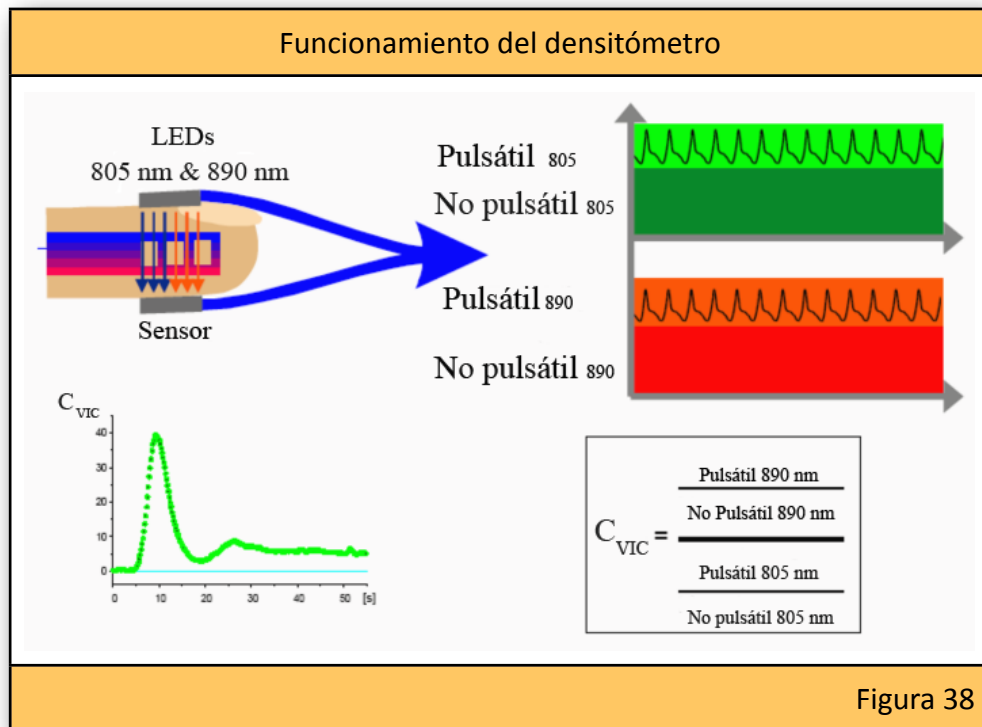
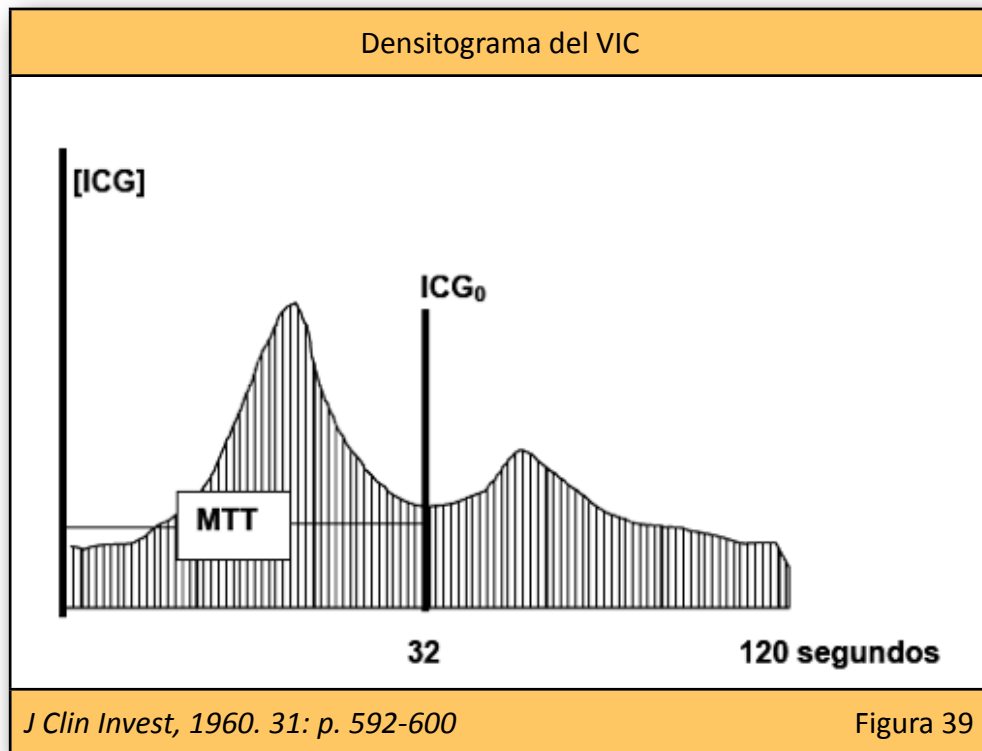


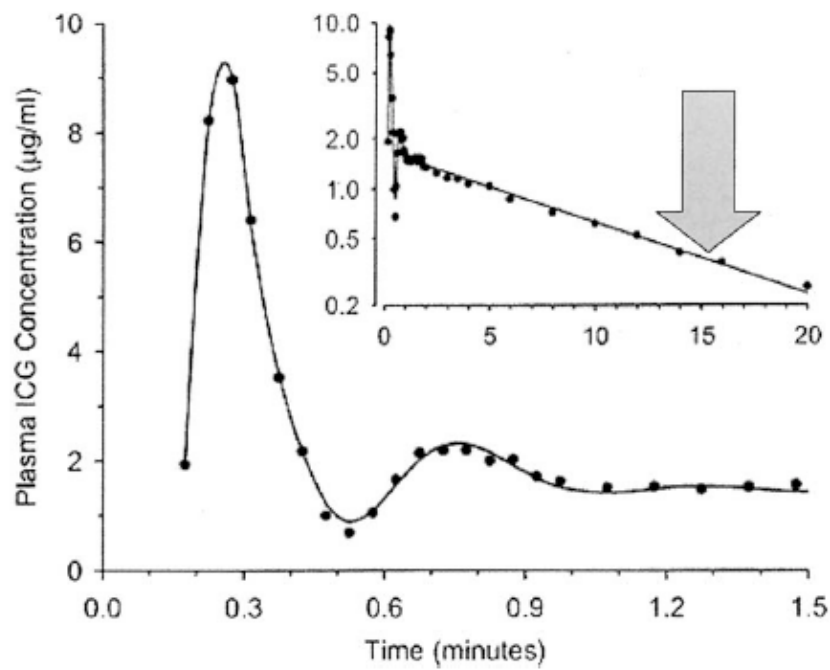
Figura 38

El densitograma obtenido por espectrofotometría, se visualiza en forma de una trama lineal. Los primeros 32 segundos representan el tiempo medio de tránsito (MTT) o promedio de tiempo que precisa el ICG para distribuirse por el sistema circulatorio. A partir de este momento, se traza una línea vertical y se denomina punto 0, considerándose la concentración inicial del ICG tras la administración en bolo (**Figura 39**).



La eliminación del ICG es exponencial y puede representarse de forma semilogarítmica. A partir de su transformación logarítmica, la caída en su concentración queda representada por una recta con pendiente negativa que expresa el porcentaje de cambio de concentración por unidad de tiempo. La pendiente de la recta se denomina k-value (K_{ICG}) o plasma disappearance rate (PDR), que se expresa en %/min. (**Figura 40**). Después de administrar una dosis de 0.5 mg/kg en un individuo sano, la tasa de desaparición inicial de ICG es de 20-26 %/min. En el adulto se consideran valores dentro de la normalidad a partir de 18 %/min [318] .

ICG-PDR (Plasma Disappearance Rate)



Surg Clin N Am 2004-, 84: 355-373

Figura 40

V.- JUSTIFICACIÓN.

JUSTIFICACIÓN

La presencia de un fracaso primario o una malfunción primaria del injerto va a tener una gran repercusión sobre su viabilidad y en la supervivencia del paciente trasplantado.

Los test bioquímicos de los que disponemos en la actualidad no son fiables en la predicción del fracaso primario del injerto hepático por lo que se requieren nuevas alternativas clínicas que permitan predecir de manera precoz la malfunción inicial, su evolución natural y que sirvan para la toma de decisiones precoces.

Con este estudio pretendemos comprobar la capacidad de predicción precoz de la disfunción del injerto hepático cadavérico completo, mediante la determinación no invasiva del aclaramiento del verde de indocianina en las primeras veinticuatro horas postrasplante (como método de exploración de la función hepatocitaria) y la medición de los flujos arteriales y venosos hepáticos intraoperatorios (como método de exploración del aporte de oxígeno y nutrientes al injerto), así como analizar su impacto en la supervivencia global y a treinta días de los pacientes con trasplante hepático completo.

VI.- HIPÓTESIS .

HIPÓTESIS

1.- El valor de la tasa de aclaramiento del verde de indocianina en el momento de la reperusión y en las primeras 24 horas postrasplante, en ausencia de complicaciones vasculares, predice de manera precoz la malfunción precoz del injerto hepático y tiene impacto en la supervivencia inicial de los pacientes.

2.- Las alteraciones de los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios predicen de manera precoz la malfunción inicial del injerto hepático, las complicaciones biliares no anastomóticas y tienen impacto en la supervivencia inicial de los pacientes.

VII.- OBJETIVOS .

OBJETIVOS PRIMARIOS

1. Analizar si la determinación del aclaramiento del verde de indocianina mediante la monitorización no invasiva (LiMON) en las primeras 24 horas postrasplante predice de manera precoz la malfunción del injerto hepático.
2. Analizar la relación entre la determinación intraoperatoria de los flujos vasculares hepáticos y el grado de función inicial del injerto hepático.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- 1- Analizar la relación entre los valores de ICG-PDR en las primeras 24 horas y los flujos intraoperatorios.
- 2- Analizar la capacidad del aclaramiento del verde de indocianina mediante la monitorización no invasiva (LiMON), de predecir, de manera precoz, el daño tardío del injerto hepático mediante la aparición de complicaciones biliares no anastomóticas.
- 3.- Analizar si el aclaramiento de verde de indocianina tiene valor en la predicción de la mortalidad precoz.

4.- Analizar la supervivencia global en función de los valores de aclaramiento de verde de indocianina.

5.- Analizar la supervivencia global en función de los valores de los flujos vasculares intraoperatorios.

VIII.- MATERIAL Y MÉTODO.

MATERIAL Y MÉTODO

Se trata de un estudio de Cohortes única, observacional, longitudinal y con análisis retrospectivo de los datos.

8.1.- Ámbito

Se ha realizado en la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid con la participación de los servicios de Cirugía General, Anestesiología y Reanimación y Hepatología.

8.2.- Periodo de estudio

Abarca el periodo de tiempo comprendido entre febrero del 2.002 y Febrero del 2.012.

8.3.- Población

Se han incluido, de manera consecutiva, todos aquellos pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico de donación cadavérica ó trasplante dominó.

8.4.- Criterios de inclusión

Se consideraron candidatos válidos para incluir en el estudio:

- Los pacientes sometido a un trasplante hepático ortotópico primario de donante cadavérico ó trasplante dominó en los que se

haya podido realizar alguna determinación no invasiva del aclaramiento del verde de indocianina durante el trasplante o en las primeras veinticuatro horas.

- Los casos de retrasplante precoz por fallo primario del injerto.
- Los casos de retrasplante tardío independientemente de la indicación.

Los pacientes se fueron incorporando al estudio de forma sistemática aunque no corresponden a toda la serie ya que durante el periodo de estudio se encontraron dificultades en la obtención del colorante, en la disponibilidad del Monitor LiMON y, en ocasiones, se obtuvieron errores en las determinaciones del aclaramiento por problemas hemodinámicos durante el procedimiento siendo datos poco fiables para el estudio.

8.5.- Criterios de exclusión

Fueron excluidos todos aquellos casos en los que no se pudo realizar ninguna de las determinaciones previstas, por problemas técnicos o por errores de lectura del sistema; los casos que presentaron complicaciones arteriales graves; existencia de contraindicaciones formales establecidas por la casa comercial para el uso del colorante; la existencia de patología tiroidea conocida y los casos con alergia al yodo conocida.

8.6.- Protocolo del estudio

Para realizar el estudio se utilizó el colorante verde de indocianina.

Para evaluar la capacidad predictiva de los valores de ICG-PDR se decidió realizar las siguientes mediciones:

- Toma 1: a los 60 minutos de la reperfusión arterial.
- Toma 2: a las 24 horas del trasplante, en la unidad de reanimación.

Para comprobar el comportamiento de los valores de ICG-PDR, de manera adicional se recogieron los datos de:

- Toma 3: a las 48 horas del trasplante, en la unidad de reanimación.
- Toma 4: a las 72 horas del trasplante (si el paciente se mantenía en la unidad de reanimación).

8.7.- Dosis de colorante

Los frascos comerciales de verde de indocianina que se usaron tienen una dosis total de 50 mg. La dosis recomendada por la Compañía Pulsion para su uso humano con el LiMON es de 0.5 mg/kg aunque éstas varían en función del test que se vaya a realizar. Para la determinación de la función hepática recomiendan una dosis de 0.5 mg/kg. La dosis total diaria recomendada no debe exceder los 5 mg/kg de peso/día lo que implica que no se pueden realizar más de 10 determinaciones al día.

8.8.- Administración del colorante

La disolución del contenido del frasco de colorante no se realizó con las soluciones salinas habituales porque pueden provocar la precipitación del producto. Siempre se ha utilizado el líquido solvente que acompaña al preparado, ya que viene acondicionado para mantener el pH óptimo de 5.5 a 6.5. Una vez realizada la disolución el colorante se utiliza en un plazo inferior a las 24 horas desde el momento de su preparación ya que mediciones posteriores no resultan fiables.

La única vía de administración es la intravenosa aunque puede utilizarse un acceso venoso periférico o central. La inyección del producto siempre se hace en forma de bolo seguido de manera inmediata de un segundo bolo de suero fisiológico para que toda la dosis de colorante sea administrada de manera adecuada al paciente y no se pierda por retención en los sistemas de perfusión.

8.9.- Monitorización no invasiva (LiMON)

La monitorización no invasiva se realizó con el monitor LiMON (Pulsion Medical Systems, Alemania). Este sistema se compone de una pinza digital con un sensor óptico; una fuente de emisión de luz infrarroja; un amplificador analógico; un conversor digital analógico y un ordenador.

El aclaramiento de ICG se determina a través de la densitometría dicromática tras la administración intravenosa de una dosis de 0,5 mg/Kg. Se realiza mediante una pinza digital situada en el dedo pulgar del paciente. Tras la administración del bolo de colorante se observa en el monitor una primera curva de detección del ICG y posteriormente se dibuja la pendiente de eliminación. Transcurridos 8-10 minutos de la inyección se muestra el valor del ICG-PDR en el monitor. El valor considerado normal para un individuo sano, es de 20-26 %/min. aunque se consideran valores dentro de la normalidad a partir de 18 %/min.

Dado que el pulsioxímetro es muy sensible a interferencias externas, durante la determinación en el quirófano se procuraba no utilizar el bisturí eléctrico.

Para realizar las determinaciones con la mayor fiabilidad posible se deben aseguraba siempre las mejores condiciones hemodinámicas en el receptor.

Cuando el registro no es bueno, en caso de mala perfusión o hipotermia, el monitor señala una perfusión deficiente y no es capaz de realizar las mediciones, y se manifiesta con el mensaje de “sistema inestable”. En estos casos se hizo una segunda determinación.

En las determinaciones de la sala de Reanimación se procuraba que el paciente permaneciera inmóvil y no se le puede manipulara.

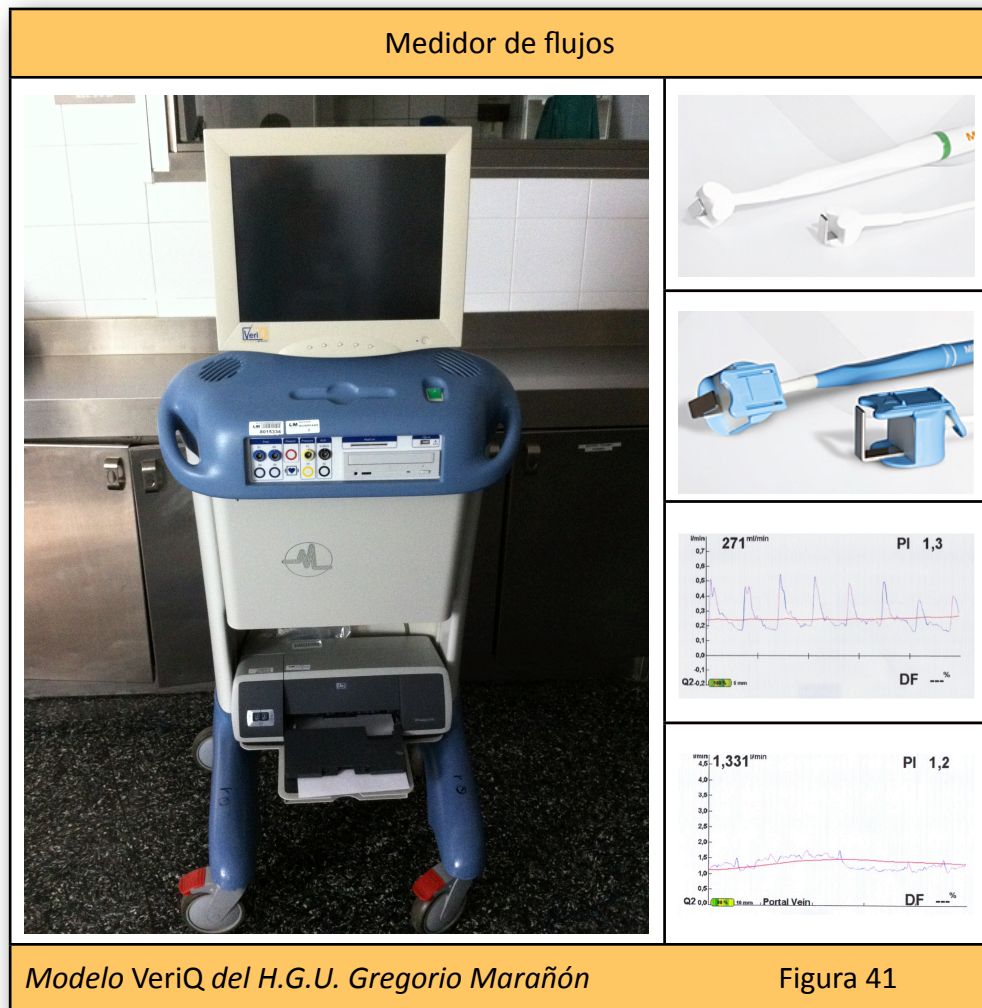
Una vez completado el procedimiento se lavaba la vía venosa utilizada quedando preparada para una nueva inyección.

8.10.- Medición de los flujos vasculares intraoperatorios

Desde el año 2.006, la unidad cuenta un medidor de flujos intraoperatorios (VeriQ) con el que, de manera progresiva, se han ido midiendo los flujos hasta el momento actual en el que se realizan de manera rutinaria en todos los procedimientos (**Figura 41**).

Las medidas se han realizado con sondas específicas para la arteria y vena, con calibres de 5-7 mm en la arteria y de 8-12 mm en la porta. Tras las conexiones vasculares, se esperan unos 5 minutos para la adaptación del flujo intrahepático. La medición del flujo arterial se hizo un cm distal a la sutura de la anastomosis principal. En caso de reconstrucción arterial, en cada una de las ramas, si el calibre de las mismas lo permitía. La medición del flujo portal se realizó también un cm distal a la anastomosis.

La ausencia de flujos o la presencia de flujos bajos fueron criterios para la revisión de la anastomosis arterial y/o exploración del tronco celíaco mediante Fogarty.



Los datos eran guardados de manera informatizada en la CPU del medidor de flujos y se registraba de forma impresa.

8.11.- Variables y análisis estadístico

Los pacientes ingresaban en la unidad de reanimación tras la cirugía y allí es donde se hacían las determinaciones analíticas en los tres primeros días. A todos los pacientes de les hizo una ECO Doppler postoperatoria para comprobar la permeabilidad vascular. En caso de ausencia de señal o duda razonable, se completaba el estudio vascular mediante angio-TAC. Las

variables fueron creadas e incorporadas a una base de datos creada en el programa de SPSS para Macintosh (**ANEXO I**) y analizadas mediante el paquete estadístico de dicho programa informático.

Para el análisis comparativo de los datos hemos utilizado los valores de ICG-PDR que nuestro grupo demostró como predictivos: 10,8 %/min. en el intraoperatorio y 10 %/min. en las primeras 24 horas.

IX.- RESULTADOS.

9.1.- ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Durante el periodo de estudio se incluyeron 380 trasplantes en 353 pacientes de los cuáles, 332 (87,4%) se realizaron con carácter electivo y 48 (12,6 %) con carácter urgente. Un 90,5 % (344) de los casos fueron primeros trasplantes y un 9,5% (36) retrasplantes, tanto por malfunción primaria como por otras etiologías.

De la serie se excluyeron 16 casos que presentaron complicaciones arteriales agudas y en los que no se pudo determinar si el problema primario fue la trombosis arterial o ésta fue consecuencia final de un fracaso primario del injerto.

El ICG-PDR60 se pudo obtener en 319 pacientes y el ICG-PDRdía1 en 317 mientras que los flujos vasculares pudieron medirse en 150 casos.

En total se presentaron 26 casos de malfunción primaria (7,1%). De ellos, se retrasplantaron 16, mientras los otros 10 pacientes murieron sin tener opción al retrasplante. La mortalidad global de los pacientes que presentaron malfunción primaria fue del 61,5%. De los 16 pacientes que llegaron a retrasplantarse, 10 están vivos y 6 murieron, 3 de manera precoz durante el primer mes postrasplante y los otros 3 a los 2, 4 y 8 meses respectivamente.

9.1.1.- Características de los donantes

La media de edad de los donantes fue de 54,72 (\pm 17,9) años con un mínimo de 14 y un máximo de 85 años. La mediana de edad fue de 57 años. El 62,1% (226) tenían más de 54 años y un 26,6 % (97) superaban los 70 años.

Respecto al sexo, el 41,2% (150) de los donantes fueron mujeres y el 58,8% (214) hombres.

El índice de masa corporal medio fue de 26,6 kg/m² con un rango de valores comprendidos entre 18 y 49 kg/m².

Respecto al grupo sanguíneo, el 46,4% (169) fueron del grupo 0, el 40,1% (146) del grupo A, el 10,2% (37) del grupo B y el 3,3% (12) del grupo AB.

En nuestra serie, al igual que en el registro nacional de trasplantes, se observa como el donante tipo lo constituyen los accidentes cerebrovasculares, desplazando a los TCE de accidentes de tráfico, representando el 71,4% de las causas de muerte, seguidos de los TCE de origen distinto al accidente de tráfico con un 10,4%, los TCE de tráfico con un 9,6%, los cuadros anóxicos con un 5,5 % y el 2,9 restante lo constituyen causas heterogéneas como tumores cerebrales, trasplante dominó, intoxicaciones por metanol, meningitis bacterianas y meningoencefalitis virales.

El tiempo medio de estancia en UVI fue de 3,16 (\pm 4,1) días. Un 36 % de nuestros donantes tuvo una estancia en UVI superior a las 48 horas hasta el momento de la donación.

En cuanto a los niveles enzimáticos, los niveles medios de GOT fueron de 51,18 U/L (\pm 70,07); los de GPT de 46,52 U/L (\pm 86,47) y de GGT 52,62 U/L (\pm 86,49).

Hasta el momento de la donación, el 41,5% de los donantes (151) presentó algún episodio de hipotensión, entendiendo como tal a la detección de una tensión arterial sistólica inferior a 90 mmHg durante un periodo de al menos una hora. Un 11% (40) había presentado algún episodio de parada cardiorespiratoria con maniobras de resucitación y hasta un 77,5% (282) había necesitado soporte hemodinámico con drogas vasoactivas, especialmente con noradrenalina a dosis medias de 0,26 microgramos/kg/min. (\pm 0,37). El 51% (189) requirió dosis inferiores a 0,1 microgramos/kg/min. y un 15,1% (55) requirió dosis superiores a 0,5 microgramos/kg/min.

Los niveles de sodio también fueron recogidos y el valor medio del sodio en sangre fue de 147,49 mmol/L (\pm 9,2) con un valor máximo de 181 mmol/L y un valor mínimo de 123 mmol/L. Un 35,2% (128) presentaron un sodio superior a 150 en el momento de la donación.

9.1.2.- Características de los receptores

La edad media de los receptores fue de 51,42(\pm 9,5) años con un mínimo de 18 y un máximo de 69 años. La mediana de edad fue de 53 años. El 98,4% (358) tenían menos de 65 años.

Respecto al sexo de los receptores, el 76,9% (280) fueron hombres y el 23,1% (84) mujeres.

El índice de masa corporal medio fue de 26,3 kg/m² con un rango de valores comprendidos entre 16 y 40 kg/m².

Respecto al grupo sanguíneo, el 43,4% (158) eran del grupo 0, el 42,3% (154) del grupo A, el 10,2% (37) del grupo B y el 4,1% (15) del grupo AB.

En cuanto al diagnóstico sindrómico que más frecuencia indicó el trasplante fue la cirrosis, en el 86,8% (316) de los casos, seguido del fracaso hepático agudo fulminante con un 6% (22).

La hepatitis viral fue el diagnóstico etiológico más frecuente estando presente en el 53,8% (196) de los pacientes de ellos: 42 pacientes eran portadores del VHB, 34 en infección simple, 2 coinfectados por el VHD y 6 con el VHC; 160 eran portadores del VHC, los 6 coinfectados con el VHB, 7 coinfectados con VIH y 147 infecciones simples del VHC. En 139 casos (38,2%) la infección viral se acompañó de hepatocarcinoma.

En cuanto a las características clínicas, el 16,2% de los pacientes estaba diagnosticado de diabetes mellitus, un 12,9% eran hipertensos, 3% dislipémicos y un 32,4% tenían antecedentes de abuso del tabaco. El valor medio del MELD en los cirróticos fue de 15,62 (\pm 6,49) siendo el porcentaje de pacientes con un MELD superior a 20 del 19,0% (69). El valor medio del MELD-sodio fue de 18,08 (\pm 7,23) siendo el porcentaje de pacientes con un MELD-sodio superior a 20 del 32,4% (118). Se incluyeron 3 casos diagnosticados de síndrome hepatopulmonar con respuesta al tratamiento con oxígeno y 11 casos de síndrome hepatorenal.

Desde el punto de vista hemodinámico, en aquellos casos en los que se pudo realizar un estudio hemodinámico pretrasplante, se comprobó que 87 (23,9%) presentaban un gradiente de presión portosistémico de más de 20 mmHg; un 19,8% (72) tenían un gasto cardíaco por encima de 9 l/min, con una media de 7,7 l/min. (\pm 2,2); el 20,1% presentaba hipertensión pulmonar con una PCP > 12 mmHg, con una media de 9,9 (\pm 4,6) y 25 eran portadores de TIPs.

Analíticamente, el 34,1% de los receptores presentaba cierto grado de anemia al ingreso, considerando como tal a valores de hemoglobina inferiores a 10 g/dl, con una media de 11,09 g/dl (\pm 2,24) y un rango de 6-18 gr/dl. La tasa preoperatoria de insuficiencia renal fue del 31,6%. Los

niveles medios de GOT fueron de 168,99 U/L (\pm 595,9); los de bilirrubina 5,74 mg/dl (\pm 7,29) y el INR basal medio de 1,71 (\pm 1,08).

9.1.3.- Datos de preservación

Las soluciones de preservación que se utilizaron fueron dos, el Celsior, en el 41,2 % de los casos (150) y el Wisconsin en el 58,8% (214). No había un criterio establecido para una u otra y dependía de la disponibilidad dentro del hospital y de la preferencia del grupo extractor en los casos de injertos extraídos por otros grupos.

Los tiempos medios de isquemia total fueron de 585,09 minutos (\pm 151,8). El 66,2% (241) tuvieron tiempos de isquemia total superiores a 500 minutos. Los tiempos medios de isquemia fría fueron de 532,96 minutos (\pm 148,06). El 24,7% (90) tuvieron tiempos de isquemia fría superiores a 420 minutos. Los tiempos medios de isquemia caliente fueron de 52,12 minutos (\pm 19,72). Un 25,8% (94) tuvieron tiempos de isquemia caliente superiores a 60 minutos.

9.1.4.- Datos de los trasplantes

Atendiendo a la compatibilidad de grupo sanguíneo, el 92% (335) de los casos fueron trasplantes isogrupo,(92%), un 5,8% compatibles (21) y un 2,2% (8) incompatibles.

La técnica de preservación de la cava retrohepática fue la más usada representando el 98,9% (360) de los casos. Los otros 4 se realizaron con la técnica clásica de resección de la cava retrohepática. El tiempo medio quirúrgico fue de 308,67 minutos ($\pm 76,59$).

En un 27,5% (100) se realizó una anastomosis portocava temporal intraoperatoria y en 31 casos, hubo que realizar trombectomía de la porta del receptor por trombosis portal parcial.

La reperusión del injerto se hizo en un 83,2% (303) de los casos por vía portal y en un 16,8% (61) simultáneamente por vía arteria y porta. El síndrome clínico de reperusión se pudo demostrar en 137 casos (37,6%).

En cuanto a los hemoderivados, las necesidades de concentrados de hematíes intraoperatorios fueron del 83,2%, con una media de 5,35 ($\pm 5,3$). Las necesidades de unidades de plasma intraoperatorias fueron del 20,6%, con una media de 1,02 ($\pm 2,3$) unidades y, las necesidades de unidades de plaquetas intraoperatorias fue del 59,6%, con una media de 4,66 ($\pm 4,9$) unidades. Además, un 30,5% (111) de los pacientes también requirieron aporte intraoperatorio de fibrinógeno, con una media de 0,77 g ($\pm 1,3$) por paciente.

Un 46,4% (169) de los pacientes también requirió soporte hemodinámico intraoperatorio con perfusión de noradrenalina.

9.1.5.- Datos del postoperatorio

La estancia media en la unidad de cuidados postoperatorios fue de 6 días ($\pm 8,02$) y el tiempo medio de intubación orotraqueal y soporte ventilatorio fue de 83,6 horas ($\pm 309,9$).

Las necesidades de concentrados de hematíes postoperatorios fueron del 60,2%, con una media de 2,5 ($\pm 3,6$); las necesidades de plasma fueron del 60,4%, con una media de 3,23 ($\pm 2,3$) y, las necesidades de unidades de plaquetas postoperatorias fue 31,6%, con una media de 3,11 ($\pm 6,07$). Un 11,8% (43) de los pacientes también requirieron aporte postoperatorio de fibrinógeno, con una media de 0,22 g ($\pm 0,75$) por paciente.

El 36,5% (133) de los pacientes requirieron soporte hemodinámico postoperatorio con perfusión de noradrenalina con dosis medias de 0,37 microgramos/kg/min. en el primer día, 0,18 microgramos/kg/min. en el segundo día y 0,06 microgramos/kg/min. en el tercer día.

Los valores de la GOT postoperatoria tuvieron un valor medio de 2.135,9 U/L, 1.767,9 U/L y 761,9 U/L en los tres primeros días del postoperatorio respectivamente. Los valores de la bilirrubina fueron de o de 5,8 mg/dl, 4,1 mg/dl y 3,9 mg/dl en los tres primeros días del postoperatorio y los valores

de INR postoperatorio oscilaron entre 2,29, 1,8 y 1,7 en los tres primeros días del postoperatorio.

9.1.6.- Definición del grado de disfunción del injerto

Hablaremos de disfunción precoz cuando sucede en los 3 primeros días postrasplante. El grado de disfunción del injerto se ha establecido siguiendo los criterios de Greig [62] (**Tabla 16**), basados en las determinaciones de AST, grado de coagulopatía y producción de bilis en las primeras 72 horas. Nuestro grupo abandonó la colocación sistemática de drenaje biliar de tipo Kehr y no se ha obviado la medición de la producción de bilis a la hora de clasificar los casos.

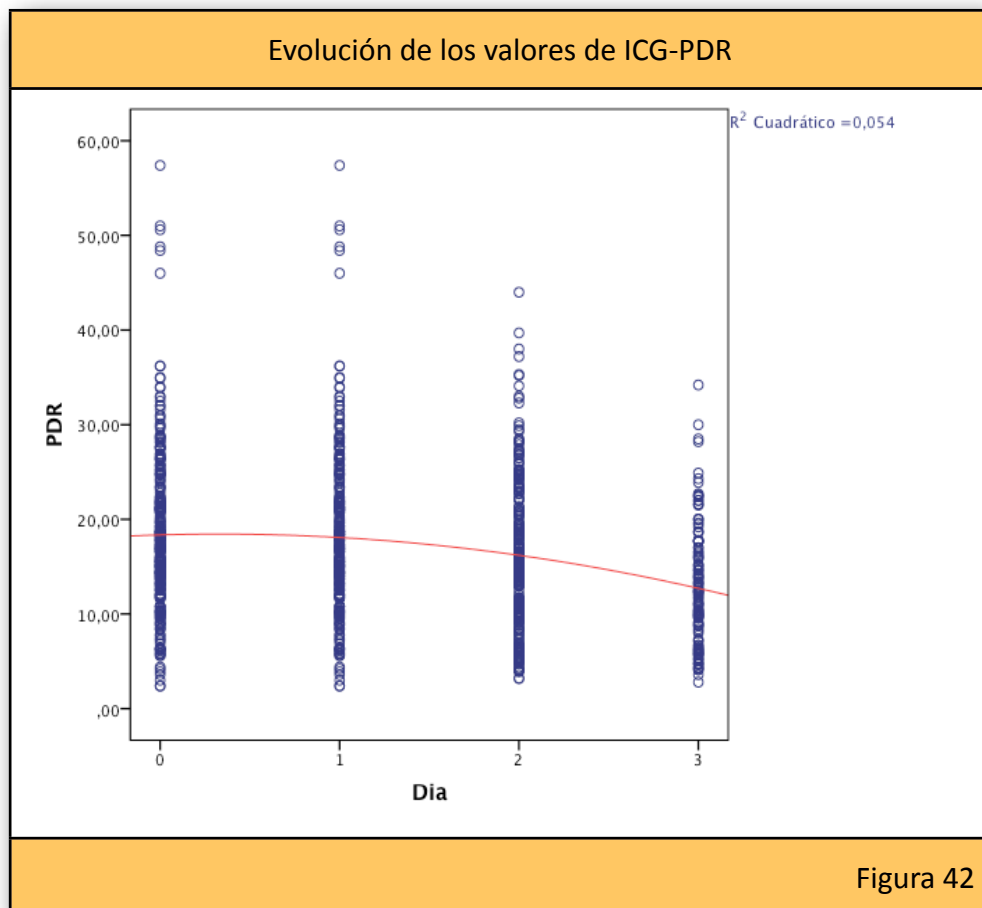
Criterios de Greig modificados de función inicial				
	Función			
	I (Normal)	II (Leve)	III (Moderada)	IV (Grave)
AST U/L	< 1.000	> 1.000	> 2.500	> 2.500
INR	< 2	< 2	2-2,5	> 2,5
<i>Liver Transplantation 2.009; 15: 1247-53.</i>				Tabla 16

En esta clasificación se considera: **función normal**, al grupo I; **disfunción leve**, al grupo II; **disfunción grave**, al grupo III y, **disfunción muy grave**, al grupo IV. De la misma manera, se considera **malfunción primaria**, a los grupos III y IV y **fracaso primario del injerto**, al grupo IV.

9.1.7.- Valores del ICG-PDR en los tres primeros días

Las determinaciones de ICG-PDR tuvieron un valor medio de 16,97 %/min (± 8) y un intervalo de valores comprendido entre 1,20 y 57,4 %/min

El valor promedio de los datos recogidos varió en función del día de la determinación. A los 60 minutos de la reperusión, el valor medio fue de 18,29 %/min. ($\pm 8,21$), a las 24 horas de 17,73 %/min ($\pm 8,14$), a las 48 horas de 15,96 %/min ($\pm 7,68$) y a las 72 horas de 12,87 %/min ($\pm 6,26$) (**Figura 42 ; ANEXO III, Tabla 1**).



Valores de ICG-PDR en la reperusión y grados de función

- Pacientes con función grado I:

En total fueron 86 casos. Los valores medios de ICG-PDR60 fueron de 19,96 %/min. ($\pm 8,63$) (**Figura 43**).

- Pacientes con función grado II:

En total fueron 159 casos. Los valores medios de ICG-PDR60 fueron de 19,01 %/min. ($\pm 8,07$).

- Pacientes con función grado III

En total fueron 51 casos. Los valores medios de ICG-PDR60 fueron de 16,54 %/min. ($\pm 6,84$).

- Pacientes con función grado IV

En total fueron 23 casos. Los valores medios de ICG-PDR60 fueron de 10,94 %/min. ($\pm 5,73$) (**ANEXO III, Tabla 2**).

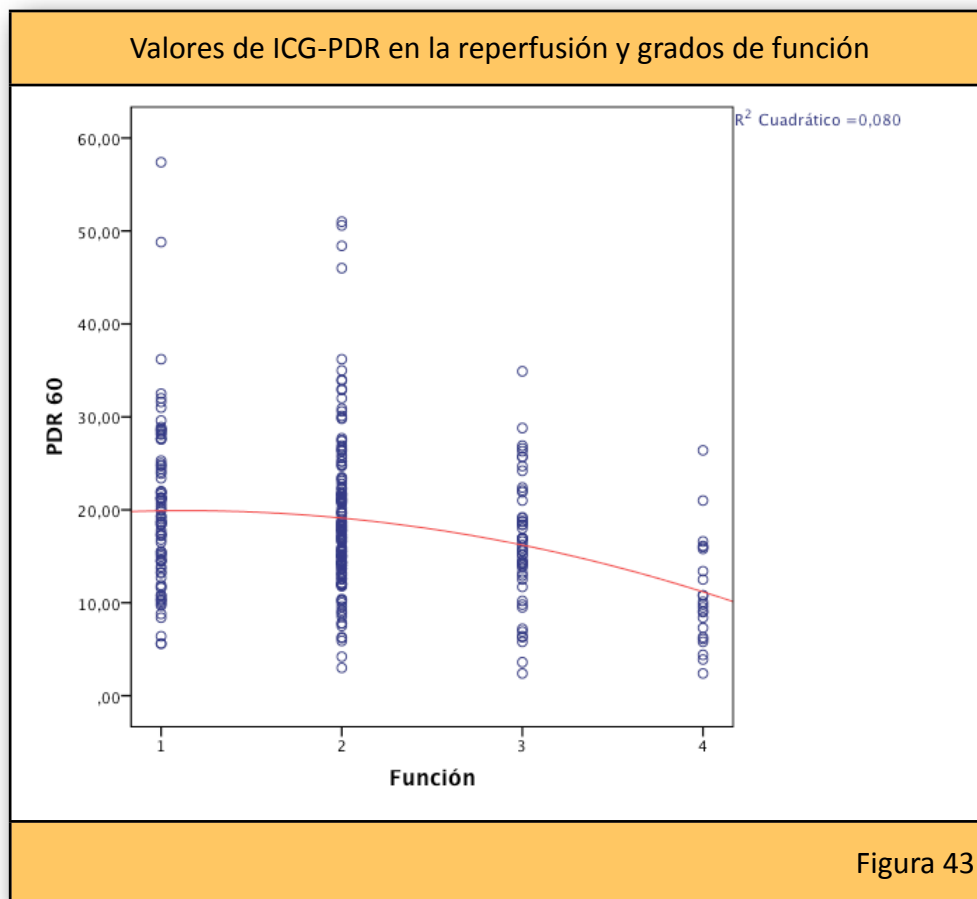


Figura 43

ICG-PDR60 dicotomizado en el valor 10,8 %/min. y su relación con los grados de función

De los 319 pacientes en los que se pudo determinar el ICG-PDR60, 268 presentaron valores superiores a 10,8 %/min. (82,8%) y 51 valores iguales o inferiores a 10,8 %/min. (17,2%) (**ANEXO III, Tabla 3**).

- ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min.

Se observaron 10 casos de malfunción muy grave entre los que presentaron un valor de ICG-PDR60 superior a 10,8 %/min. De los 258 casos restantes, 75 presentaron función grado I, 142 función grado II y 41, función grado III.

- ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min.

Se observaron 13 casos de malfunción muy grave entre los que presentaron un valor de ICG-PDR60 inferior a 10,8 %/min. De los 38 casos restantes, 11 presentaron función grado I, 17 función grado II y 10, función grado III.

Valores de ICG-PDR día 1 y grados de función

- Pacientes con función grado I:

En total fueron 87 casos. Los valores medios de ICG-PDRdía1 fueron de 21,46 %/min. ($\pm 8,40$) (**Figura 44**).

- Pacientes con función grado II:

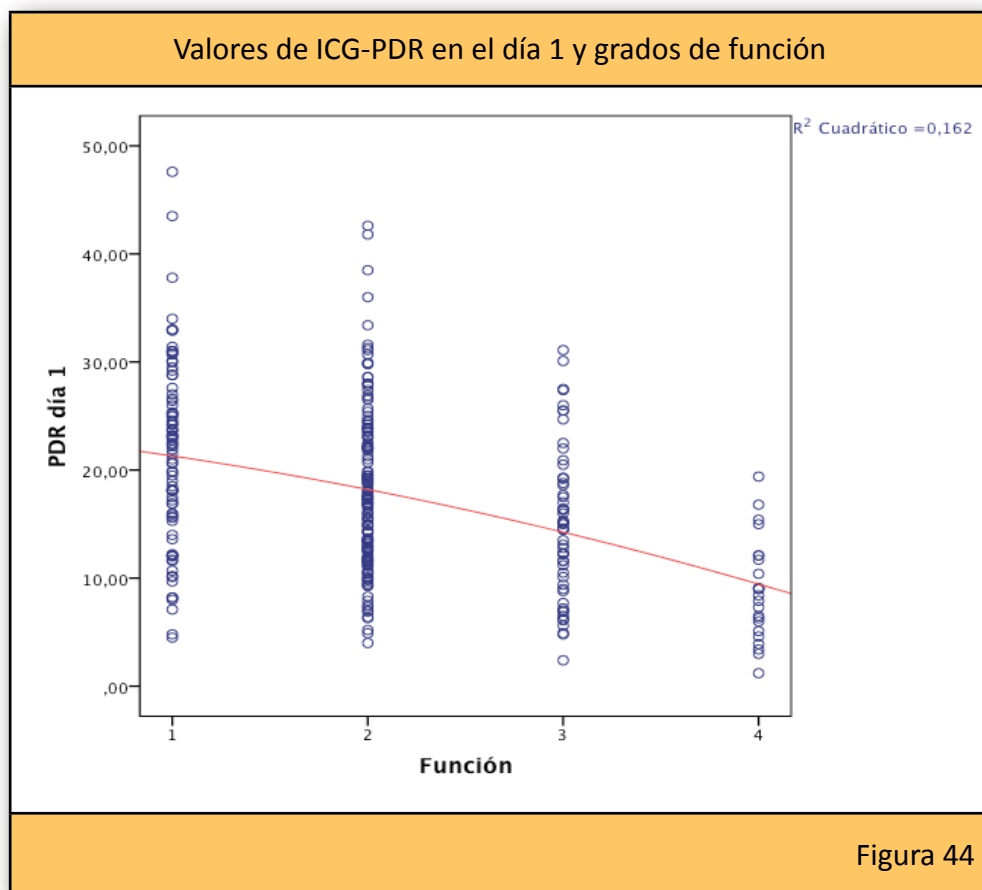
En total fueron 152 casos. Los valores medios de ICG-PDRdía1 fueron de 17,93 %/min. ($\pm 7,40$).

- Pacientes con función grado III

En total fueron 55 casos. Los valores medios de ICG-PDRdía1 fueron de 15,00 %/min. ($\pm 6,98$).

- Pacientes con función grado IV

En total fueron 23 casos. Los valores medios de ICG-PDRdía1 fueron de 8,85 %/min. ($\pm 4,71$) (ANEXO III, Tabla 4).



ICG-PDRdía1 dicotomizado en el valor de 10 %/min. y su relación con los grados de función

De los 317 pacientes en los que se pudo determinar el ICG-PDRdía1, 263 presentaron valores superiores a 10 %/min. y, 54 tuvieron valores inferiores a 10 %/min.

- ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min.

Se observaron 8 casos de malfunción muy grave entre los que presentaron un valor de ICG-PDRdía1 superior a 10 %/min. De los 255 casos restantes, 80 presentaron función grado I, 134 función grado II y 41, función grado III.

- ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min.

Se observaron 15 casos de malfunción muy grave entre los que presentaron un valor de ICG-PDRdía1 inferior a 10 %/min. De los 39 casos restantes, 7 presentaron función grado I, 18 función grado II y 14, función grado III.

Valores de ICG-PDR día 2 y grados de función

- Pacientes con función grado I:

En total fueron 63 casos. Los valores medios de ICG-PDRdía2 fueron de 19,46 %/min. ($\pm 8,43$) (**ANEXO III, Tabla 5**).

- Pacientes con función grado II:

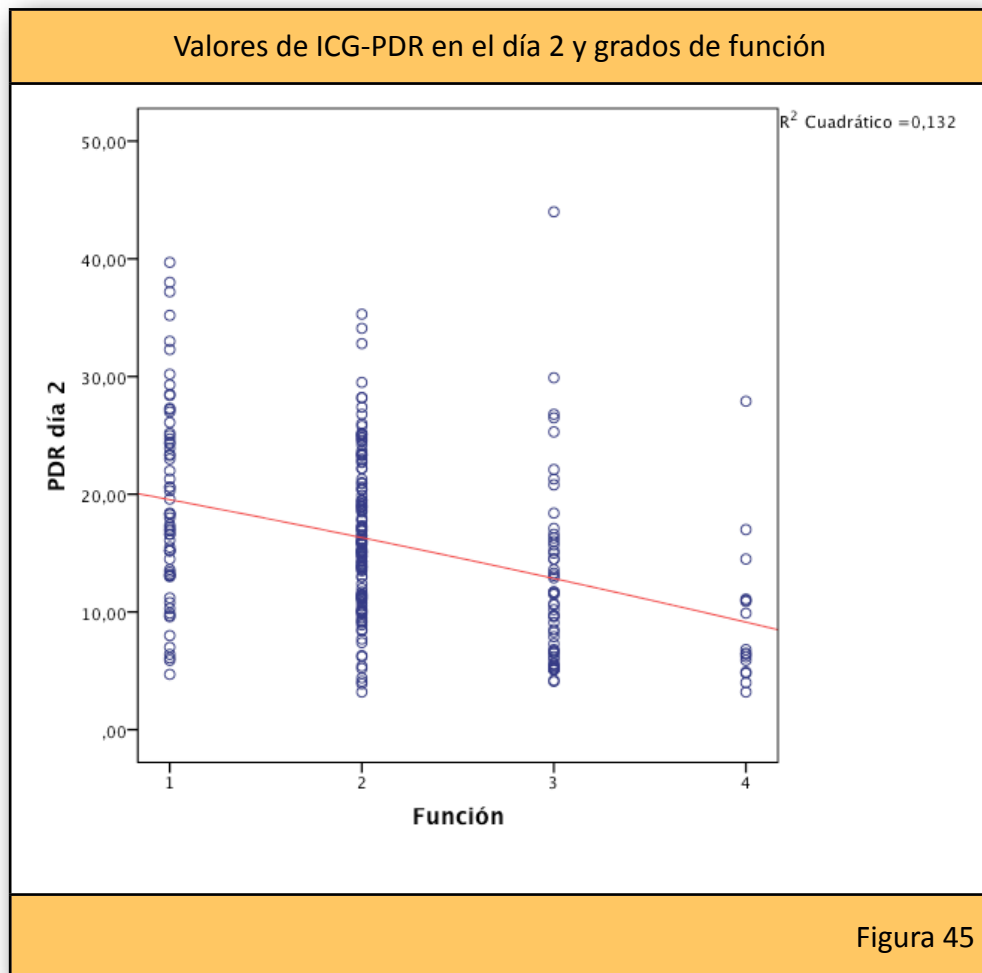
En total fueron 136 casos. Los valores medios de ICG-PDRdía2 fueron de 16,42 %/min. ($\pm 6,38$).

- Pacientes con función grado III

En total fueron 53 casos. Los valores medios de ICG-PDRdía2 fueron de 12,57 %/min. ($\pm 7,76$).

- Pacientes con función grado IV

En total fueron 16 casos. Los valores medios de ICG-PDRdía2 fueron de 9,43 %/min. ($\pm 6,26$) (**Figura 45**).



Valores de ICG-PDR día 3 y grados de función

- Pacientes con función grado I:

En total fueron 36 casos. Los valores medios de ICG-PDRdía3 fueron de 14,61 %/min. ($\pm 6,23$) (**ANEXO III, Tabla 6**).

- Pacientes con función grado II:

En total fueron 62 casos. Los valores medios de ICG-PDRdía3 fueron de 13,85 %/min. ($\pm 5,9$).

- Pacientes con función grado III

En total fueron 30 casos. Los valores medios de ICG-PDRdía3 fueron de 10,36 %/min. ($\pm 6,42$).

- Pacientes con función grado IV

En total fueron 9 casos. Los valores medios de ICG-PDRdía3 fueron de 7,51 %/min. ($\pm 2,45$) (**Figura 46**).

Valores de ICG-PDR en el día 3 y grados de función

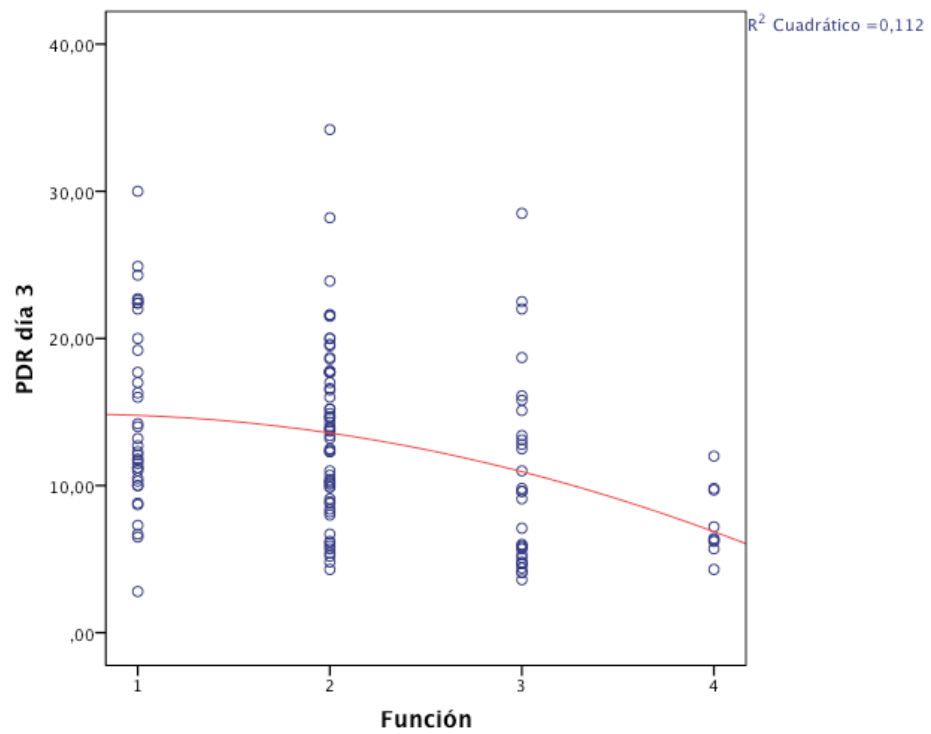


Figura 46

9.1.8.- Evolución de los valores del ICG-PDR y su relación con los grados de función

- Pacientes con función grado I

Los valores medios de ICG-PDR descendieron de 19,96 %/min. a 14,61 %/min. entre la determinación intraoperatoria y la del tercer día, con una diferencia de -5,35 puntos (**Figura 47**).

- Pacientes con función grado II

Los valores medios de ICG-PDR descendieron de 19,01 %/min a 13,85 %/min. entre la determinación intraoperatoria y la del tercer día, con una diferencia de -5,16 puntos.

- Pacientes con función grado III

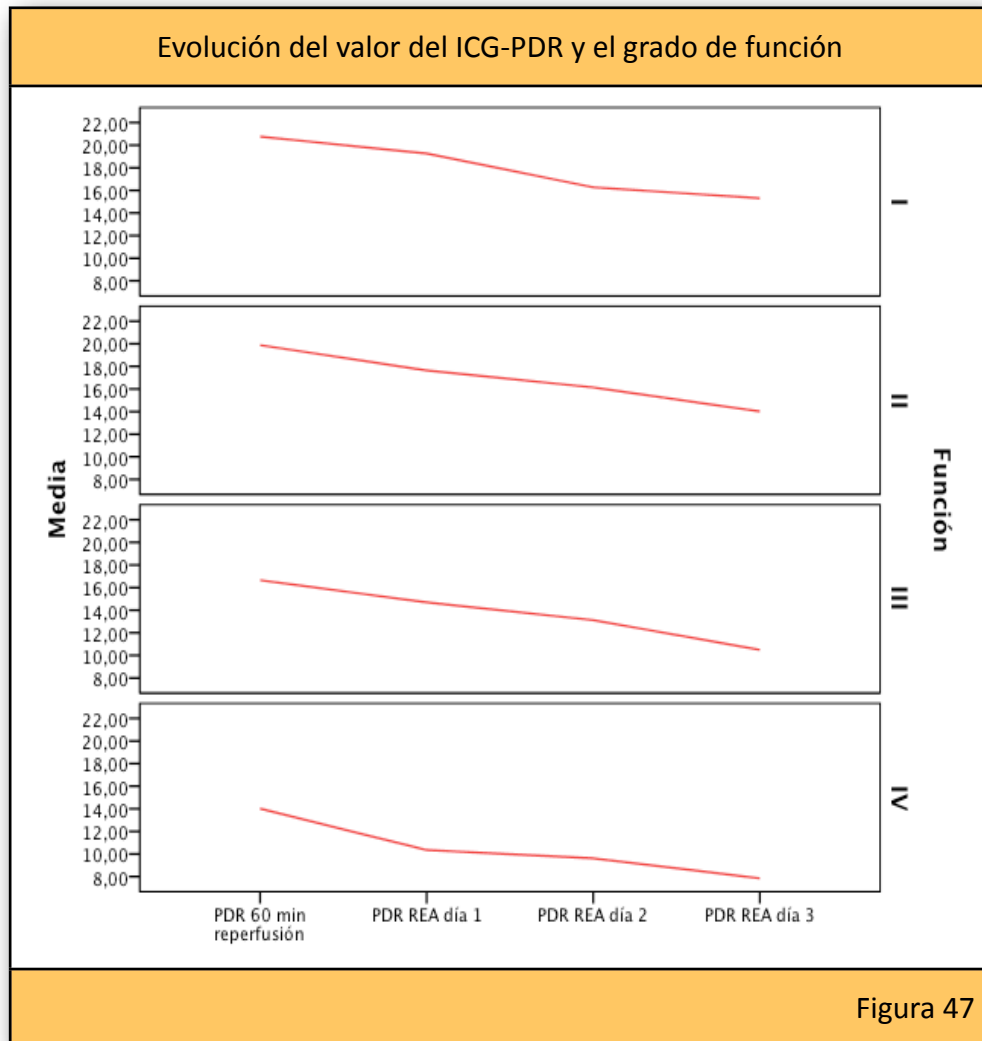
Los valores medios de ICG-PDR descendieron de 16,54 %/min. a 10,36 %/min. entre la determinación intraoperatoria y la del tercer día, con una diferencia de -6,18 puntos.

- Pacientes con función grado IV

Los valores medios de ICG-PDR descendieron de 10,94 %/min. a 7,51 %/min. entre la determinación intraoperatoria y la del tercer día, con una diferencia de -3,43 puntos.

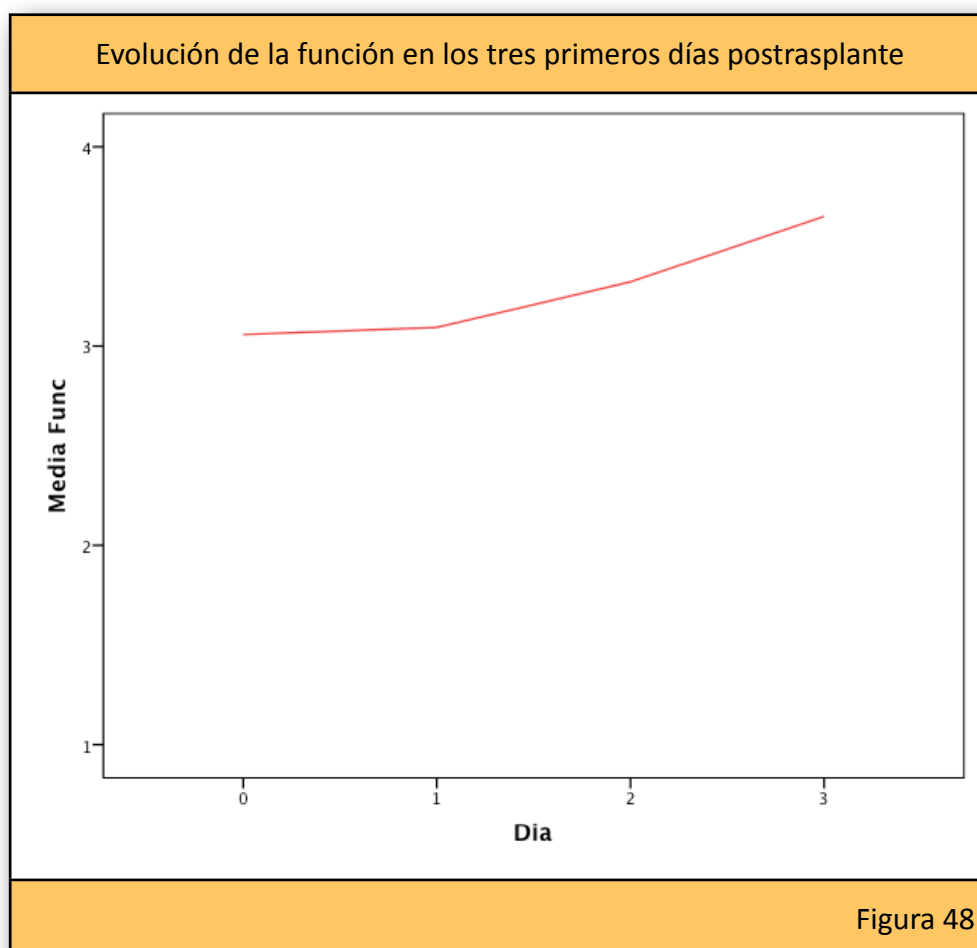
- Pacientes con función grado I, II y III

Los valores medios de ICG-PDR descendieron de 18,86 %/min. a 13,25 %/min. entre la determinación intraoperatoria y la del tercer día, con una diferencia de -5,61 puntos (**ANEXO III, Tabla 7**).



En la **Figura 48**, queda representada la evolución de la función del injerto en los tres primeros días. Asumiendo que el mejor grado de función es el grupo I y el peor el IV, a la mejor función le damos valor 4 y a la peor 1,

observándose una mejoría progresiva del grado medio de función de los injertos en los tres primeros días.



9.1.9.- Flujos vasculares hepáticos intraoperatorios y su relación con la función inicial del injerto hepático

Se midieron los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios en 150 pacientes. Los análisis estadísticos se han realizado teniendo en cuenta los valores absolutos de los flujos arteriales, flujos portales y el flujo hepático total, entendiendo como tal a la suma de los flujos arteriales y portales de cada caso. Igualmente se han estudiado los porcentajes de participación del flujo arterial y portal sobre el flujo hepático total.

A.- Flujo arterial

La media de los flujos arteriales registrados fue de 262,11 ml/min. con una desviación típica de $\pm 142,042$ y un rango de valores comprendidos entre 20-900 ml/min. (**ANEXO II, Tabla 2; ANEXO III, Tabla 8**).

Los porcentajes de participación del flujo arterial en el flujo hepático total variaron entre un 3% y un 41%, con una media de 15% ($\pm 7,3$).

- Pacientes con función grado I:

Fueron 33 (34%) casos. La media de los flujos arteriales registrados fue de 279,45 ml/min. con una desviación típica de $\pm 133,232$ y un rango de valores comprendidos entre 65-805 ml/min. La mediana de flujo fue de 243 ml/min. (**ANEXO III, Tabla 9**).

- Pacientes con función grado II:

Fueron 87 (48,9%) casos. La media de los flujos arteriales registrados fue de 262,93 ml/min. con una desviación típica de $\pm 126,106$ y un rango de valores comprendidos entre 90-750 ml/min. La mediana de flujo fue de 250 ml/min. (**ANEXO III, Tabla 10**).

- Pacientes con función grado III:

Fueron 23 (36,5%) casos. La media de los flujos arteriales registrados fue de 241,96 ml/min. con una desviación típica de $\pm 151,476$ y un rango de valores comprendidos entre 20-700 ml/min. La mediana de flujo fue de 205 ml/min. (**ANEXO III, Tabla 11**).

- Pacientes con función grado IV:

Fueron 7 (26,9%) casos. La media de los flujos arteriales registrados fue de 236,43 ml/min. con una desviación típica de $\pm 300,509$ y un rango de valores comprendidos entre 40-900 ml/min. La mediana de flujo fue de 125 ml/min. (**Figura 49 ; ANEXO III, Tabla 12**).

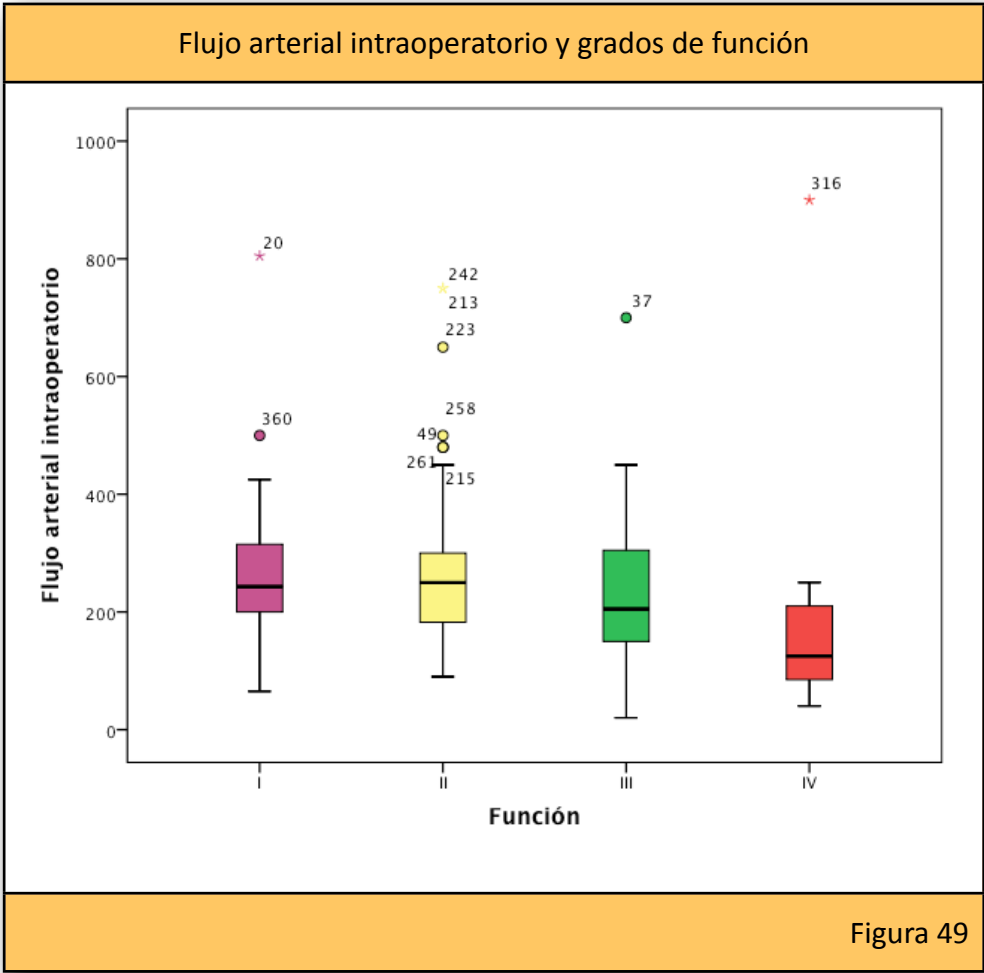
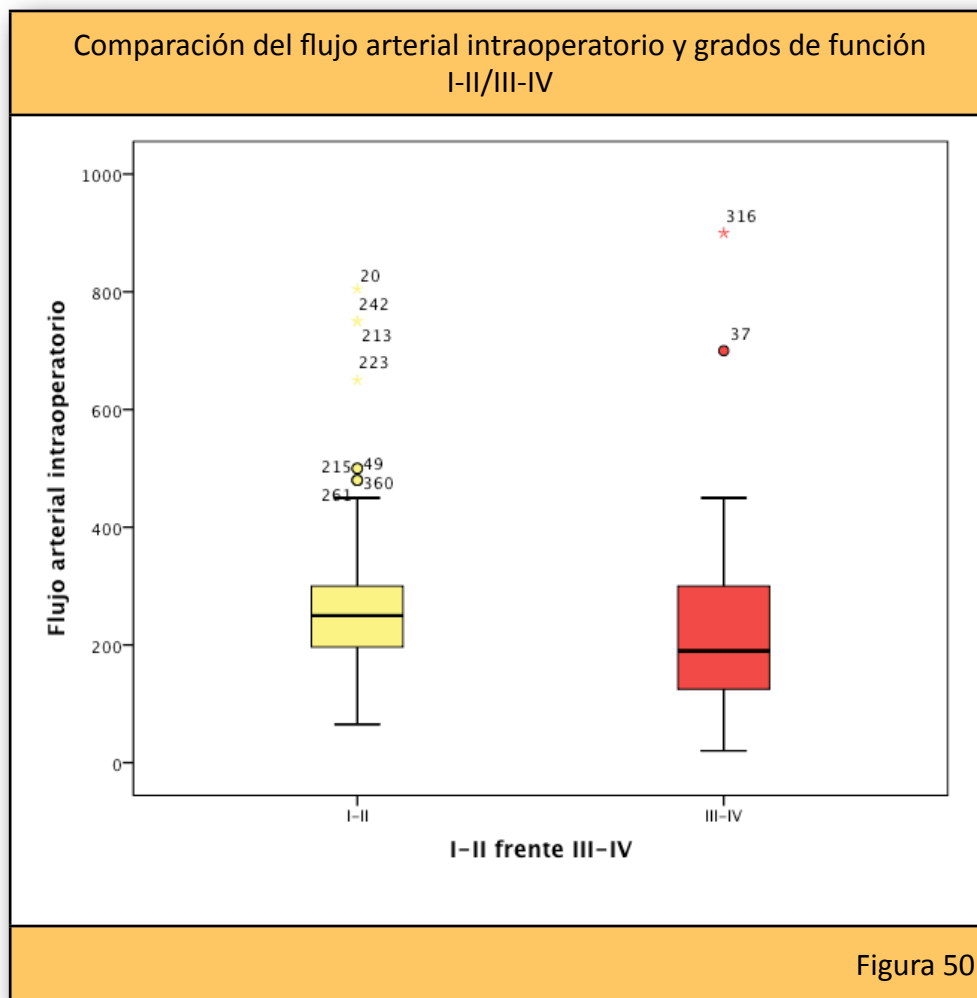
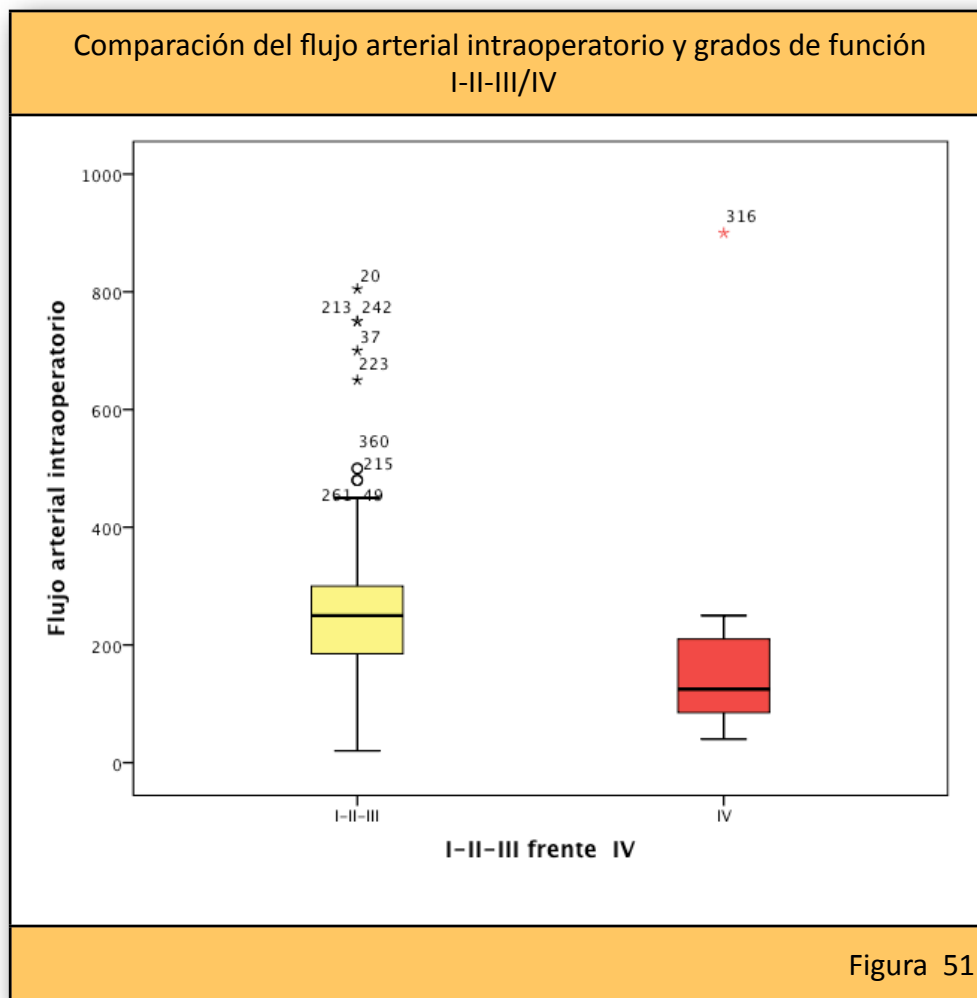


Figura 49

Agrupando los grados I-II y III-IV, el flujo arterial medio del grupo I-II fue de 267,48 ml/min. ($\pm 127,75$) y de 240,67 ml/min. ($\pm 189,9$) en el grupo III-IV (Figura 50).



Agrupando los grados de función I, II y III, la media fue 263,37 ml/min. con una desviación típica de $\pm 133,608$ y un rango de valores comprendidos entre 20-805 ml/min. La mediana del flujo arterial en el grupo I-II-III fue de 250 ml/min. y en el grupo IV, de 125 ml/min. (**Figura 51**)



B.- Flujo Portal

La media de los flujos portales registrados fue de 1.535,65 ml/min. con una desviación típica de $\pm 541,720$ y un rango de valores comprendidos entre 200-3.500 ml/min. (**ANEXO II, Tabla 3; ANEXO III, Tabla 13**).

Los porcentajes de participación del flujo portal en el flujo hepático total variaron entre un 59% y un 97%, con una media de 84,85% ($\pm 7,27$).

- Pacientes con función grado I:

Fueron 33 casos (34%). La media de los flujos portales registrados fue de 1.609,64 ml/min. con una desviación típica de $\pm 534,064$ y un rango de valores comprendidos entre 500-3.500 ml/min. (**ANEXO III, Tabla 14**).

- Pacientes con función grado II:

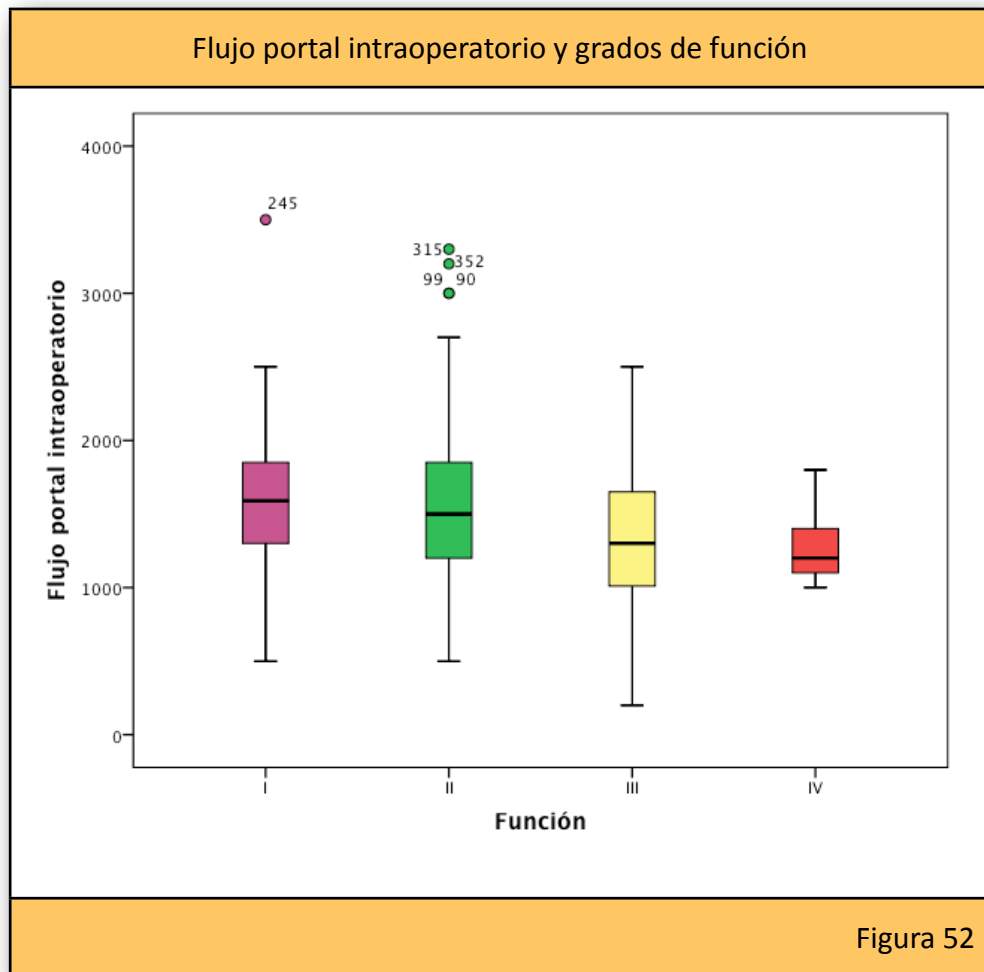
Fueron 87 casos (48,9%). La media de los flujos portales registrados fue de 1.574,83 ml/min. con una desviación típica de $\pm 542,82$ y un rango de valores comprendidos entre 500-3.300 ml/min. (**ANEXO III, Tabla 15**).

- Pacientes con función grado III:

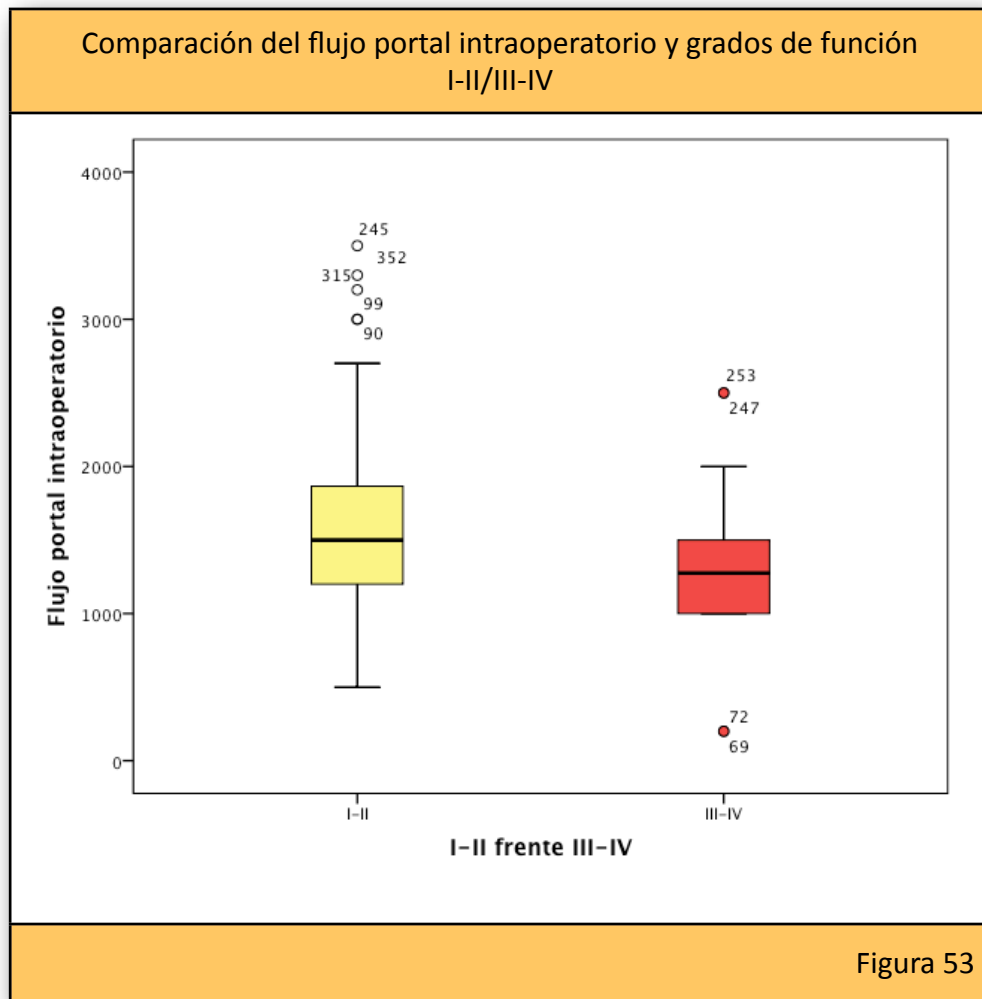
Fueron 23 casos (36,5%). La media de los flujos portales registrados fue de 1.357,39 ml/min. con una desviación típica de $\pm 575,549$ y un rango de valores comprendidos entre 200-2.500 ml/min. (**ANEXO III, Tabla 16**).

- Pacientes con función grado IV:

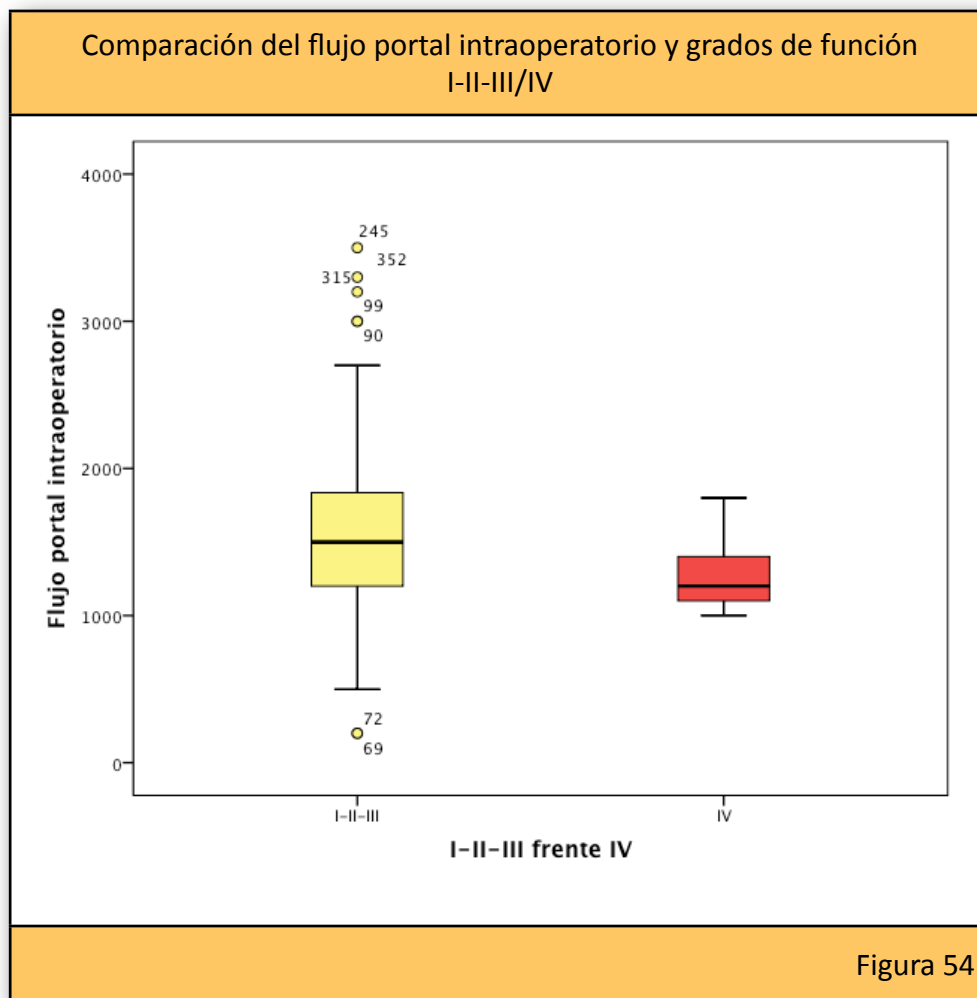
Fueron 7 casos (26,9%). La media de los flujos portales registrados fue de 1.285,71 ml/min. con una desviación típica de $\pm 285,357$ y un rango de valores comprendidos entre 1.000-1.800 ml/min. (**ANEXO III, Tabla 17**) (**Figura 52**).



Agrupando los grados I-II y III-IV, el flujo portal medio del grupo I-II fue de 1.584,40 ml/min. (\pm 538,40) y de 1.340,67 ml/min. (\pm 518,74) en el grupo III-IV (**Figura 53**).



Agrupando los grados de función I, II y III, la media del flujo portal fue 1.547,89 ml/min. con una desviación típica de $\pm 548,868$ y un rango de valores comprendidos entre 200-3.500 ml/min. La mediana del flujo portal en el grupo I-II-III fue de 1.500 ml/min. y en el grupo IV, 1.200 ml/min. (**Figura 54**).



C.- Flujo hepático total

La media de los flujos totales registrados fue de 1.793,76 ml/min. con una desviación típica de $\pm 572,062$ y un rango de valores comprendidos entre 220-3.814 ml/min. (**ANEXO II, Tabla 4; ANEXO III, Tabla 18**).

- Pacientes con función grado I:

Fueron 33 casos (34%). La media de los flujos totales registrados fue de 1.889,06 ml/min. con una desviación típica de $\pm 567,24$ y un rango de valores comprendidos entre 740-3.814 ml/min. (**ANEXO III, Tabla 19**).

- Pacientes con función grado II:

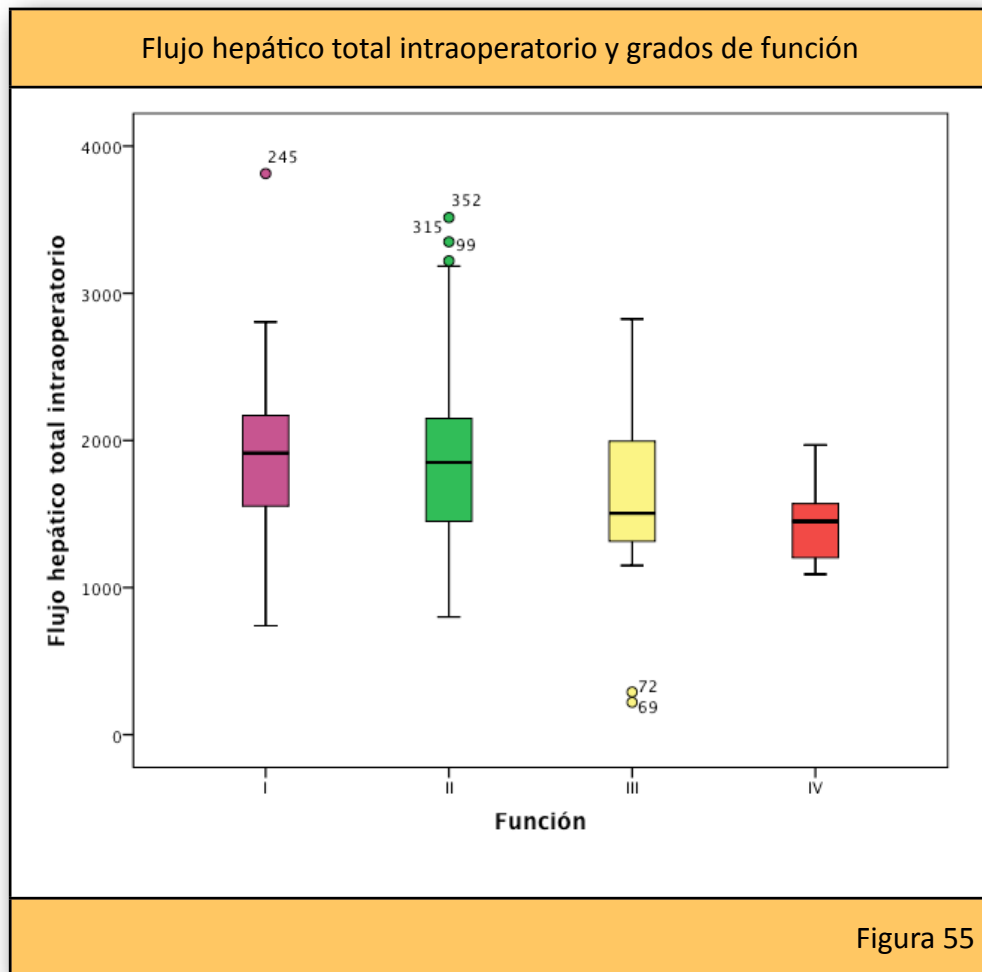
Fueron 87 casos (48,9%). La media de los flujos totales registrados fue de 1.837,76 ml/min. con una desviación típica de $\pm 557,40$ y un rango de valores comprendidos entre 800-3.515 ml/min. (**ANEXO III, Tabla 20**).

- Pacientes con función grado III:

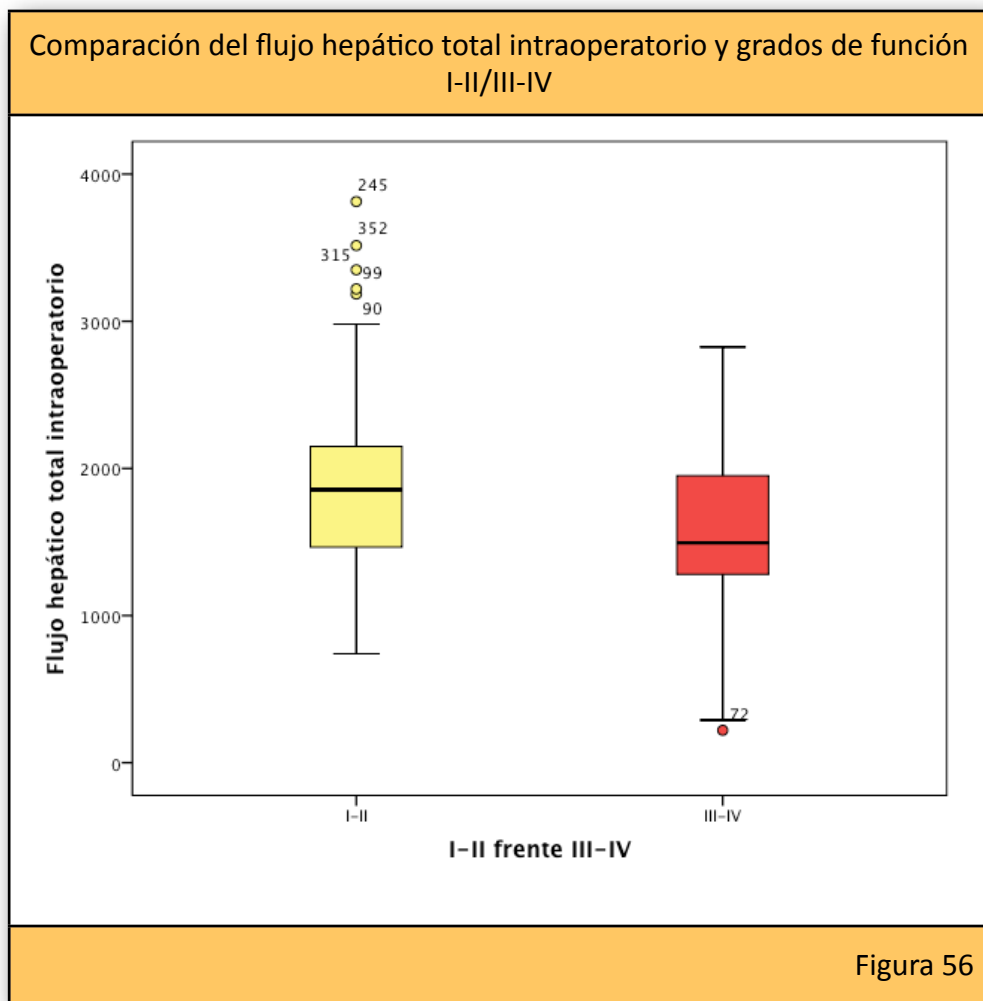
Fueron 23 casos (36,6%). La media de los flujos totales registrados fue de 1.599,35 ml/min. con una desviación típica de $\pm 637,843$ y un rango de valores comprendidos entre 220-2.825 ml/min. (**ANEXO III, Tabla 21**).

- Pacientes con función grado IV:

Fueron 7 casos (26,9%). La media de los flujos totales registrados fue de 1.436,43 ml/min. con una desviación típica de $\pm 306,55$ y un rango de valores comprendidos entre 1.090-1.970 ml/min. (**ANEXO III, Tabla 22**) (**Figura 55**).



Agrupando los grupos de malfunción leve (I-II) y los de malfunción grave (III-IV), la media de los flujos totales fue de 1.851,87 ml/min. ($\pm 558,196$) en el grupo I-II y de 1.561,33 ml/min. ($\pm 577,057$) en el grupo III-IV (**Figura 56**).



Agrupando los grados de función I, II y III, la media fue 1.811,25 ml/min. con una desviación típica de $\pm 576,901$ y un rango de valores comprendidos entre 220-3.814 ml/min. La mediana del flujo hepático total en el grupo I-II-III fue de 1.800 ml/min. y en el grupo IV, de 1.450 ml/min. (**Figura 57**).

Comparación del flujo hepático total intraoperatorio y grados de función
I-II-III/IV

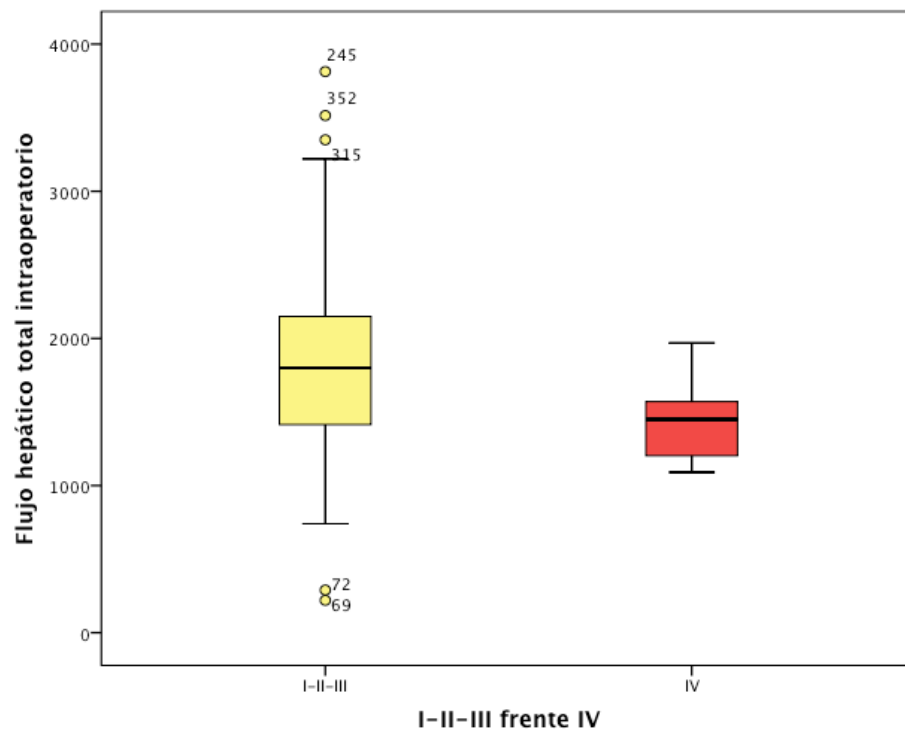


Figura 57

9.2.- ESTADÍSTICA INFERENCIAL

9.2.1.- TEST ESTADÍSTICOS

Curvas de Kaplan-Meier: utilizada para los estudios de supervivencia.

Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*): curvas que representan la sensibilidad en función de los falsos positivos para distintos puntos de corte.

Kolgomorov-Smirnov (K-S): test aplicando para la comprobar que los datos siguen una distribución normal. La obtención de un valor de $p < 0,005$ respecto al nivel de significación (α) del 95% supone rechazar la hipótesis nula (H_0) de igualdad y aceptar la hipótesis alternativa (H_1), expresando la diferencia de distribución de los datos de la variable respecto a la distribución normal.

Kruskal-Wallis: prueba aplicada para comparar más de dos muestras independientes de carácter ordinal y que no tienen una distribución normal, impidiendo utilizar la prueba de la T de Student.

U-Mann-Whitney: prueba aplicada para comparar dos muestras independientes de carácter ordinal y que no tienen una distribución normal, impidiendo utilizar la prueba de la T de Student.

Test de Breslow: aplicado en curvas de supervivencia en caso de sospecha de significación en un intervalo de tiempo limitado.

T-Student: aplicada para comparar dos variables cuantitativas tras comprobar que los datos siguen una distribución normal.

X²: aplicada para estudiar dos variables cualitativas. Estimación de riesgos.

9.2.2.- ANÁLISIS DE LOS VALORES DE ICG-PDR Y FUNCIÓN HEPÁTICA

Análisis evolutivo de los valores de ICG-PDR en cada grupo funcional

Para comprobar si el valor del ICG-PDR obtenido para cada grupo funcional se modificaba de manera significativa desde el momento de la reperusión hasta el tercer día, se ha realizado un análisis comparativo de las diferencias en los valores de ICG-PDR obtenidos en esos periodos mediante la prueba de K-W, no demostrándose diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grados de función, con una $p=0,918$ y un nivel de significación de 0,05 (**ANEXO IV, Figura 1**).

De igual manera, se ha comparado, mediante el test de M-W, la evolución de los valores de ICG-PDR agrupando los valores de los grados I, II y III para compararlos con el grado IV no encontrándose diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p=0,743$ y un nivel de significación del 0,05 (**ANEXO IV, Figura 2**).

Análisis evolutivo de los valores de ICG-PDR60 en cada grupo funcional

El análisis comparativo de los valores de ICG-PDR60 en cada grupo de función (K-W) demostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de función grado I y IV, el II y IV así como entre el III y IV con un valor de $p=0,000$ y un nivel de significación del 0,05 (**ANEXO IV, Figura 3**).

Agrupando los valores de ICG-PDR60 de los grados I, II y III para compararlos con el grado IV (M-W) se encontraron diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p=0,000$ y un nivel de significación del 0,05 (**ANEXO IV, Figura 4**).

Análisis del valor del ICG-PDR60 dicotomizado en 10,8 %/min. en predicción de disfunción primaria (IV)

Mediante la prueba de la X^2 , se compararon los casos de malfunción muy grave entre los que presentaron una determinación de ICG-PDR60 inferior a 10,8 %/min. y los que la tuvieron superior a 10,8 %/min., obteniéndose un valor de $p=0,000$. El odds ratio (OR) obtenido para ICG-PDR60 inferior a 10,8 %/min. fue de 8,82 (3,617-21,536) y el riesgo relativo (RR) de 6,831 (3,169-14,726), siendo estadísticamente significativos..

Análisis evolutivo de los valores de ICG-PDRdía1 en cada grupo funcional

El análisis comparativo de los valores de ICG-PDRdía1 en cada grupo funcional (K-W) aprecia diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los grupo de función grado I y II, I y III, I y IV, II y IV así como entre III y IV. No se pudieron demostrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de función II y III. (**ANEXO IV, Figura 5**).

Comparando la evolución de los valores de ICG-PDRdía1 según los grados de función I-II-III frente al grado IV (M-W) se encontraron diferencias

estadísticamente significativas con un valor de $p= 0,000$ y un nivel de significación del 0,05 (**ANEXO IV, Figura 6**).

Análisis del valor del ICG-PDRdía1 dicotomizado en 10 %/min. en la predicción de disfunción primaria (IV)

Se compararon los casos de malfunción muy grave entre los que presentaron una determinación de ICG-PDRdía1 inferior a 10%/min. y los que la tuvieron superior a 10 %/min. mediante la prueba de la X^2 , obteniéndose un valor de $p= 0,000$. El OR obtenido para ICG-PDRdía1 inferior a 10 %/min. fue de 12,260 (4,877-30,820) y el RR de 9,132 (4,076-20,457), siendo estadísticamente significativos.

9.2.3.- ANÁLISIS DE LOS FLUJOS VASCULARES INTRAOPERATORIOS Y SU RELACIÓN CON LA FUNCIÓN HEPÁTICA

A) FLUJO ARTERIAL

Flujos arteriales intraoperatorios y grados de función

El análisis comparativo de los valores medios de los flujos arteriales intraoperatorios de cada grupo funcional (K-W), no demostró la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los grupos I, II, III, y IV, con una $p= 0,112$ y con un nivel de significación de 0,05 **(ANEXO IV, Figura 7)**.

Agrupando los valores de los flujos de los grados I, II y III para compararlos con el grado grado IV (M-W) se encontraron diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p= 0,041$ y un nivel de significación del 0,05 **(ANEXO IV, Figura 8)**.

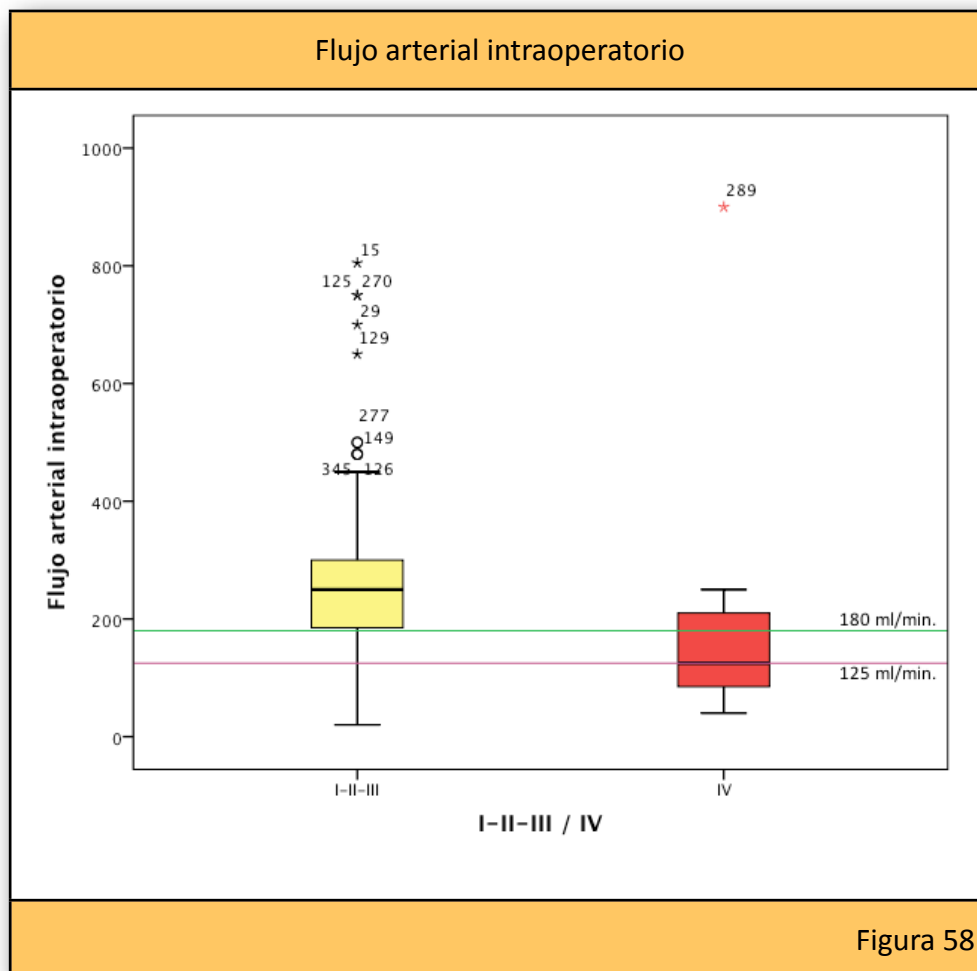
Variación del porcentaje del flujo arterial intraoperatorio en el flujo hepático total y grados de función

La participación porcentual del flujo arterial en el flujo hepático total fue del 15% en el grupo de función I, del 15% en el grupo de función II, del 16% en el grupo de función III y del 14% en el grupo de función IV. La media porcentual de los grupos I-II-III fue de 15,2% **(ANEXO III, Tabla 23)**. Comparando mediante la prueba de Kruskal-Wallis, se obtiene un valor de

$p= 0,50$ con una significación de $0,05$, no demostrándose diferencias estadísticamente significativas entre los porcentajes de participación de los flujos arteriales intraoperatorios de los pacientes con grados de función I, II, III y IV (**ANEXO IV, Figura 9**).

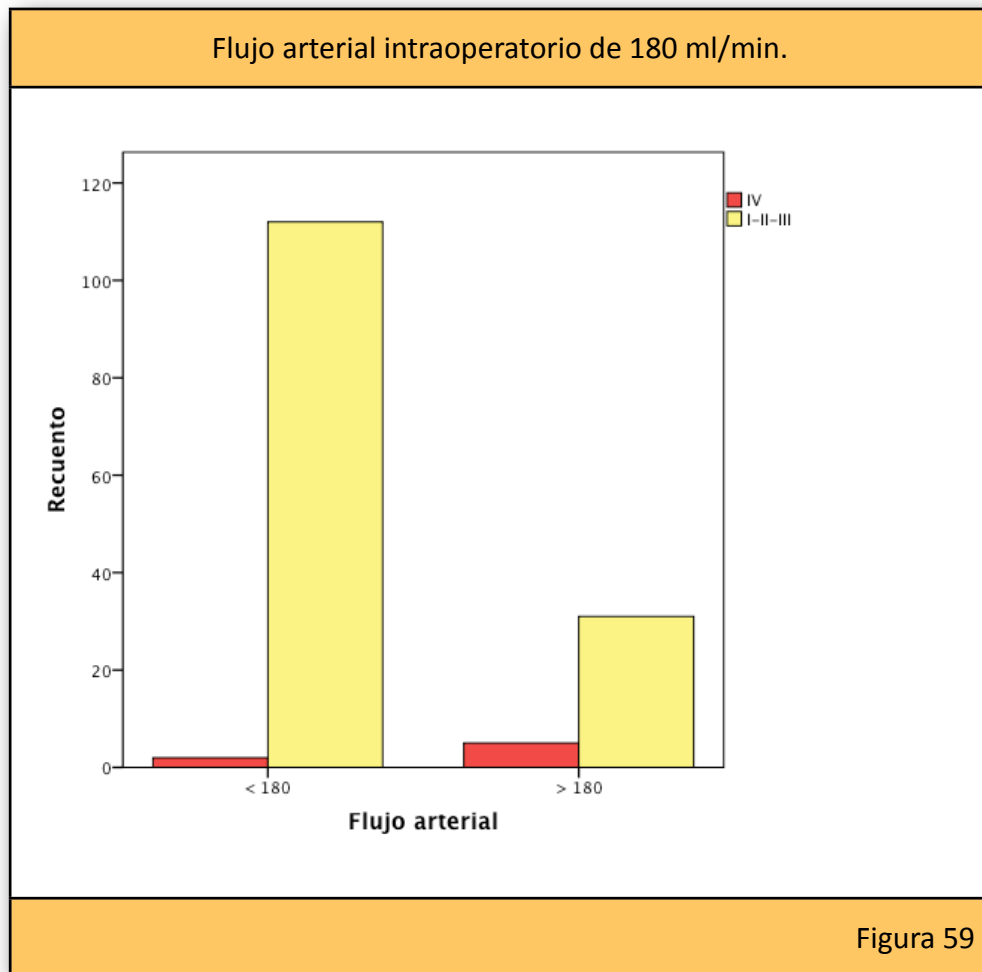
Agrupando los grupos funcionales I-II-III y comparando el valor porcentual de participación del flujo arterial en el flujo hepático total con el valor del grupo IV (M-W) no se encuentran diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,131$ y una significación de $0,05$ (**ANEXO IV, Figura 10**).

El análisis de los flujos arteriales se completa realizando dos puntos de corte para comparar el grupo con grados de función I-II-III frente al IV. El primero fue en 180 ml/min. , ya que parece ser el valor que discrimina mejor los dos grupos comparados; el segundo, en 125 ml/min. , que corresponde a la mediana de los flujos arteriales de los que presentaron función grado IV (**Figura 58**).



Flujo arterial de 180 ml/min.

La comparación de los grupos mediante el test de la χ^2 demuestra diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con un valor de $p= 0,011$ (valor corregido) con un OR significativo de 0,111 (0,200-0,598) y un RR para el grupo de función grado IV de 0,126 (0,260-0,623) (**Figura 59; ANEXO III, Tabla 24**).

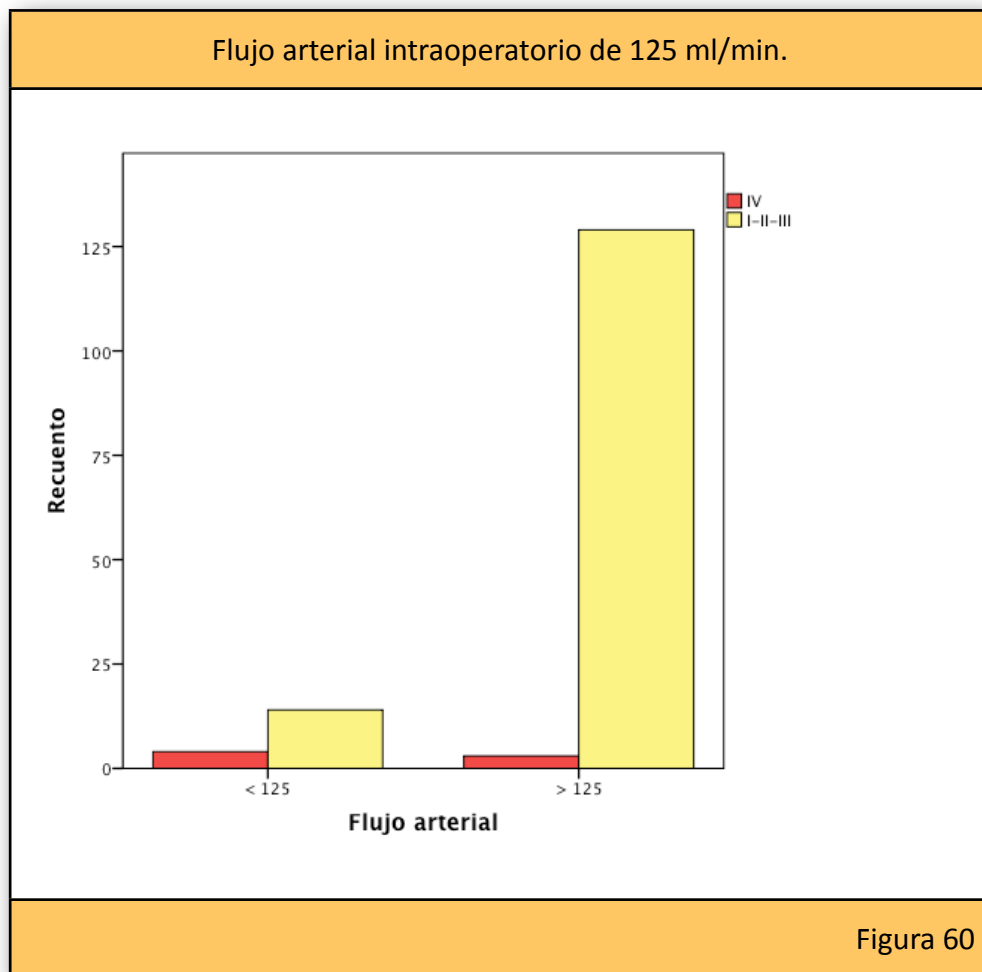


El análisis de los flujos portales asociados en estos pacientes, ofreció valores de 1.584,98 ml/min. entre los que tenían un flujo arterial inferior a 180 ml/min. y de 1.379,4 ml/min. entre los que tuvieron un flujo arterial superior a 180 ml/min., siendo estas diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p = 0,047$ y una significación de 0,05 (**ANEXO III, Tabla 25**).

Flujo arterial de 125 ml/min.

La comparación de los grupos mediante el test de la χ^2 demuestra diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con un valor de

$p= 0,002$ (valor corregido) con un OR significativo de 12,286 (2,492-60,567) y un RR para el grupo de función grado IV de 9,778 (2,379-40,195) (**Figura 60; ANEXO III, Tabla 26**).



El análisis de los flujos portales asociados en estos pacientes, ofreció valores de 1.263,89 ml/min. entre los que tenían un flujo arterial inferior a 125 ml/min. y de 1.572,7 ml/min. entre los que tuvieron un flujo arterial intraoperatorio superior a 125 ml/min., siendo estas diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p= 0,023$ y una significación de 0,05 (**ANEXO III, Tabla 27**).

B) FLUJO PORTAL

Flujos portales intraoperatorios y grados de función

El análisis comparativo de los valores de los flujos portales intraoperatorios entre los diferentes grados de función (K-W) no encontró diferencias estadísticamente significativas, con un valor de $p= 0,132$ y un nivel de significación de 0,05 **(ANEXO IV, Figura 11)**.

Comparando la evolución de los valores de los flujos portales intraoperatorios entre los grados de función I-II-III frente al grado IV (M-W), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p= 0,137$ y un nivel de significación del 0,05 **(ANEXO IV, Figura 12)**.

Cuando se compararon los flujos portales intraoperatorios de los grupos funcionales I y II frente a los del III y IV, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p= 0,028$ y un nivel de significación del 0,05 **(ANEXO IV, Figura 13)**.

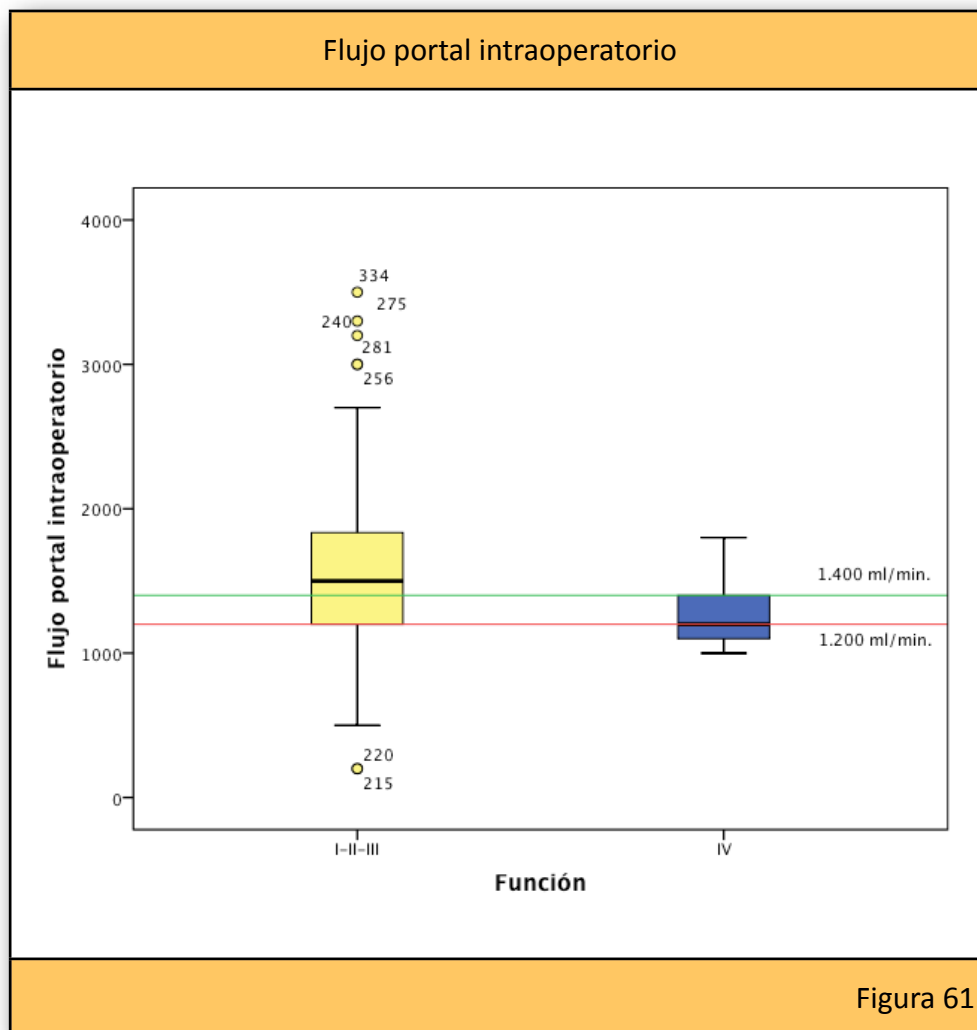
Variación del porcentaje del flujo portal intraoperatorio en el flujo hepático total y grados de función

La participación porcentual del flujo portal en el flujo hepático total fue de 85% en el grupo de función I, del 85% en el grupo de función II, del 84% en el grupo de función III y del 86% en el grupo de función IV. La media porcentual de los grupos I-II-III fue de 85% **(ANEXO III, Tabla 28)**.

La comparación de los valores porcentuales del flujo portal en el flujo hepático total mediante la prueba de K-W, obtiene un valor de p de 0,50 con un nivel de significación de 0,05, no demostrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grados de función I, II, III y IV **(ANEXO IV, Figura 14)**.

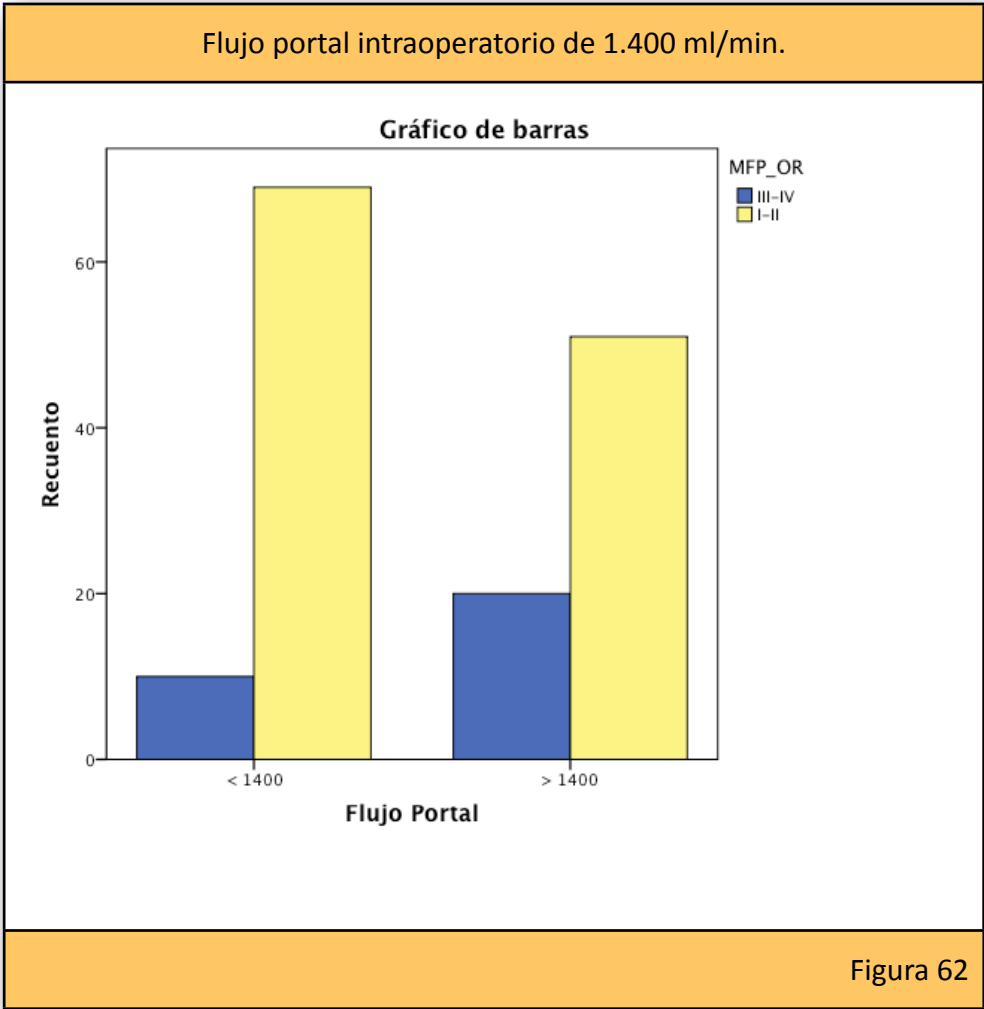
Cuando se comparan agrupados los grupos funcionales I-II-III frente al grupo IV (M-W), tampoco se apreciaron diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p=0,131$ y con un nivel de significación de 0,05 **(ANEXO IV, Figura 15)**.

El análisis de los flujos portales se realizó también con dos puntos de corte para comparar el grupo con grados de función I-II-III frente al IV y I-II frente a III-IV. El primero fue en 1.400 ml/min., que parece ser el valor que discrimina mejor el grupo de función grado IV; el segundo, en 1.200ml/min. que corresponde a la mediana de los flujos portales de los que presentaron función grado IV **(Figura 61)**.



Flujo portal de 1.400 ml/min.

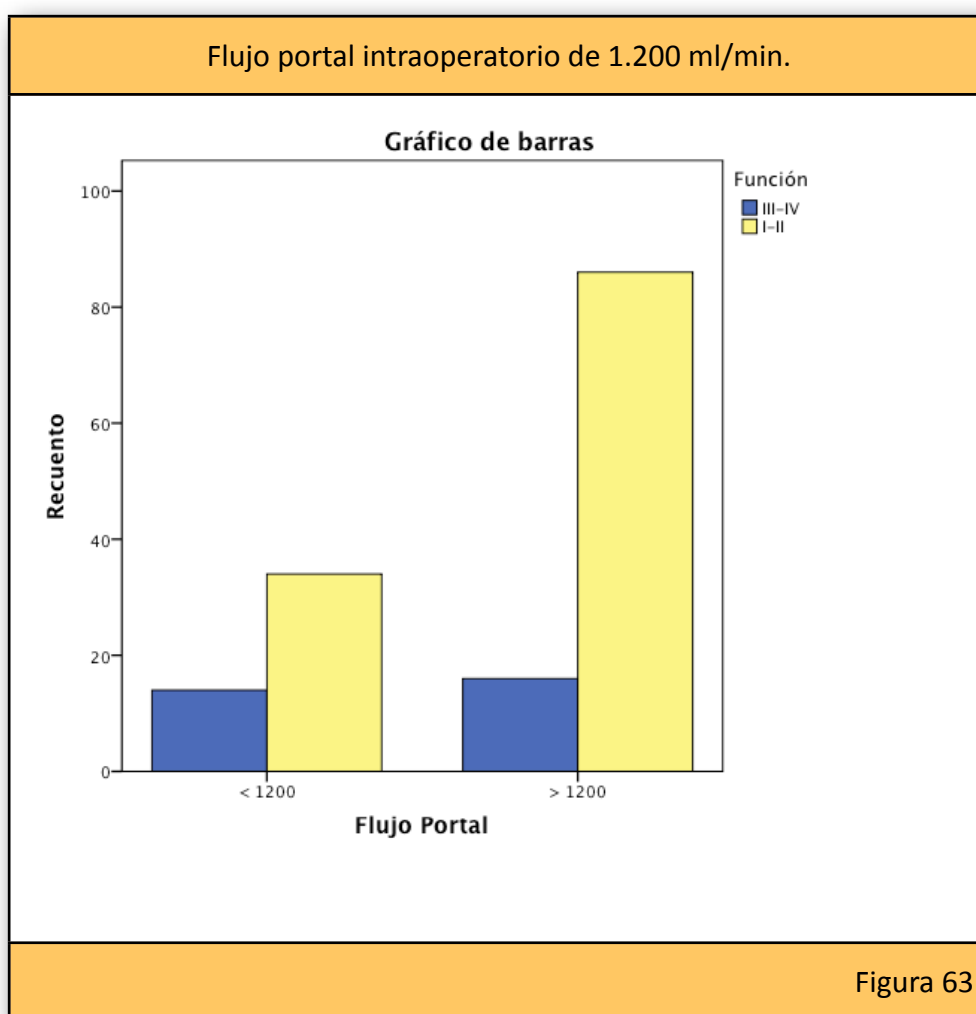
La comparación de los grupos I-II-III y el IV mediante el test de la χ^2 no demuestra diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p=0,191$ (valor corregido) y un nivel de significación de 0,05. Comparando los grupos I-II frente a III-IV, se obtiene un valor de $p=0,018$, con un nivel de significación de 0,05 (**Figura 62; ANEXO III, Tabla 29**).



El análisis de los flujos arteriales asociados en estos pacientes, ofreció valores de 274,85 ml/min. entre los que tenían un flujo portal inferior a 1.400 ml/min. y de 247,94 ml/min. entre los que tuvieron un flujo portal superior a 1.400 ml/min., no encontrándose diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p= 0,248$ y un grado significación de 0,05 (ANEXO III, Tabla 30).

Flujo portal de 1.200 ml/min.

La comparación de los grupos mediante el test de la χ^2 no demuestra diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p= 0,296$ (valor corregido) y un nivel de significación de 0,05. La comparación de los grupos I-II frente al III-IV, obtiene un valor de $p= 0,054$, con un nivel de significación de 0,05 (**Figura 63; ANEXO III, Tabla 31**).



El análisis de los flujos arteriales asociados en estos pacientes, ofreció valores de 228,40 ml/min. entre los que tenían un flujo portal inferior a

1.200 ml/min. y de 277,98 ml/min. entre los que tuvieron un flujo portal superior a 1.200 ml/min., siendo estas diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p=0,046$ y una significación de 0,05 (**ANEXO III, Tabla 32**).

C) FLUJO HEPÁTICO TOTAL

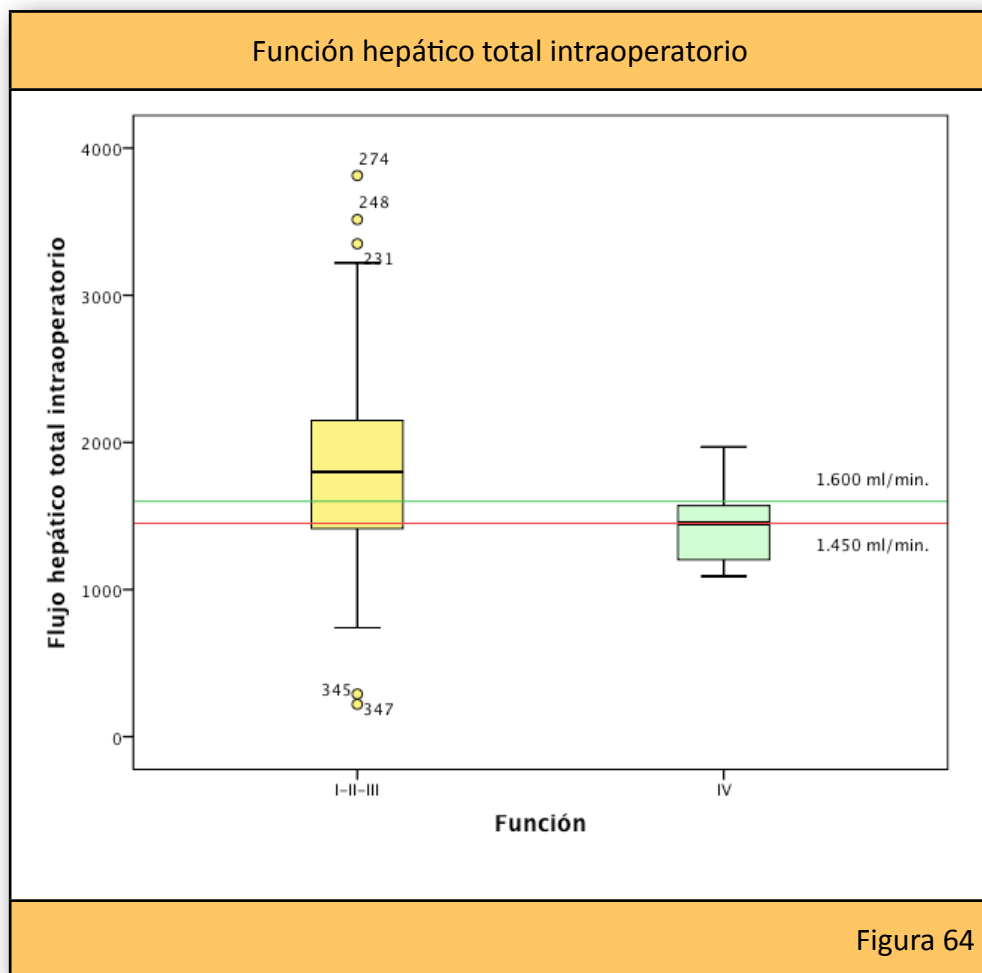
Flujo hepático total intraoperatorio y grados de función

El análisis comparativo de los valores de los flujos hepáticos totales intraoperatorios entre cada grupo de función (K-W) no demuestra la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de función I, II, III, y IV con un valor de $p=0,055$ y un nivel de significación de 0,05 (**ANEXO IV, Figura 16**).

Cuando se agrupan los grados de función I-II y III-IV, la comparación de los valores de los flujos hepáticos totales intraoperatorios (M-W), mostró diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p=0,013$ y un nivel de significación del 0,05 (**ANEXO IV, Figura 17**).

Agrupando los grados I-II-III y comparándolos con el grado IV, se encontraron diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p=0,045$ y un nivel de significación del 0,05 (**ANEXO IV, Figura 18**).

El análisis del flujo hepático total se realizó también con dos puntos de corte en 1.450 ml/min. y en 1.600 ml/min., para comparar el grupo con grados de función I-II-III frente al IV (**Figura 64**).



La comparación de los grupos con flujos hepáticos totales superiores e inferiores a 1.600 ml/min. mediante el test de la χ^2 no demuestra diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p = 0,219$ (valor corregido). Cuando se comparan con el valor de corte de 1.450 ml/min., se

obtiene una $p = 0,046$ (valor corregido), un OR de 8,947 (1,049-76,309) y un RR de 8,190 (1,011-66,345). (**ANEXO III, Tabla 33**).

El análisis de los flujos arteriales asociados en estos pacientes ofreció valores de 193,9 ml/min. entre los que tenían un flujo total inferior a 1.450 ml/min. y de 290,4 ml/min. entre los que tuvieron un flujo total superior a 1.450 ml/min., siendo estadísticamente significativas con un valor de $p = 0,000$ y una significación de 0,05 (**ANEXO III, Tabla 34**).

El análisis de los flujos portales asociados en estos pacientes ofreció valores de 988,3 ml/min. entre los que tenían un flujo total inferior a 1.450 ml/min. y de 1.762,8 ml/min. entre los que tuvieron un flujo total superior a 1.450 ml/min., siendo estadísticamente significativas con un valor de $p = 0,000$ y una significación de 0,05 (**ANEXO III, Tabla 35**).

9.2.4.- RELACIÓN ENTRE LOS VALORES DEL ICG-PDR Y LOS FLUJOS

VASCULARES INTRAOPERATORIOS

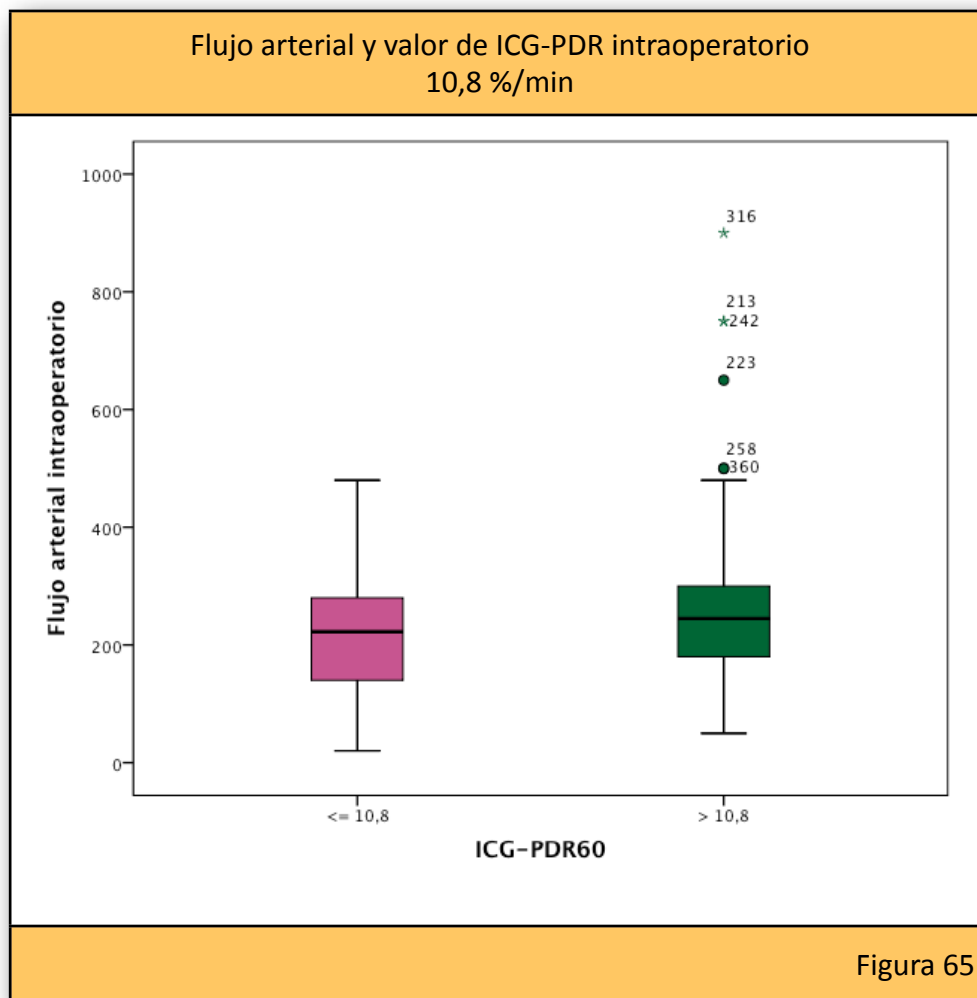
La asociación entre los valores de ICG-PDR y los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios se ha realizado en base al punto de corte de 10,8 %/min. para el ICG-PDR60 y de 10 %/min. para el ICG-PDRdía1.

A.- ICG-PDR60

1.- Flujo arterial

La media de los flujos arteriales intraoperatorios entre los que presentaban ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. fue de 266,21 ml/min. (50-900 ml/min.) y de 217,15 ml/min. (20-480 ml/min.) entre los que tuvieron un ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. (ANEXO III, Tabla 36).

La comparación de los flujos arteriales intraoperatorios entre los dos grupos se ha realizado mediante la prueba de M-W, obteniéndose un valor de $p=0,133$ con un nivel de significación de 0,05 por lo que se concluye que la distribución de los flujos arteriales es la misma entre los pacientes que presentan un ICG-PDR60 con valores superiores e inferiores a 10,8 %/min. (Figura 65; ANEXO IV, Figura 19).



Relación ICG-PDR60 de 10,8 %/min. y flujo arterial de 180 ml/min.

Para comprobar si existen relación entre un valor de ICG-PDR60 de 10,8 %/min y un flujo arterial dicotomizado en 180 ml/min. se han comparado los grupos con el test de la χ^2 obteniéndose un valor de $p= 0,111$, no siendo estadísticamente significativa (**ANEXO III, Tabla 37**).

Relación ICG-PDR60 de 10,8 %/min. y flujo arterial de 125 ml/min.

Igualmente se ha realizado la comparación de los grupos con flujos dicotomizados en 125 ml/min, obteniéndose un valor de $p= 0,108$, no

encontrando diferencias estadísticamente significativas (**ANEXO III, Tabla 38**).

Porcentaje del flujo arterial en el flujo hepático total e ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

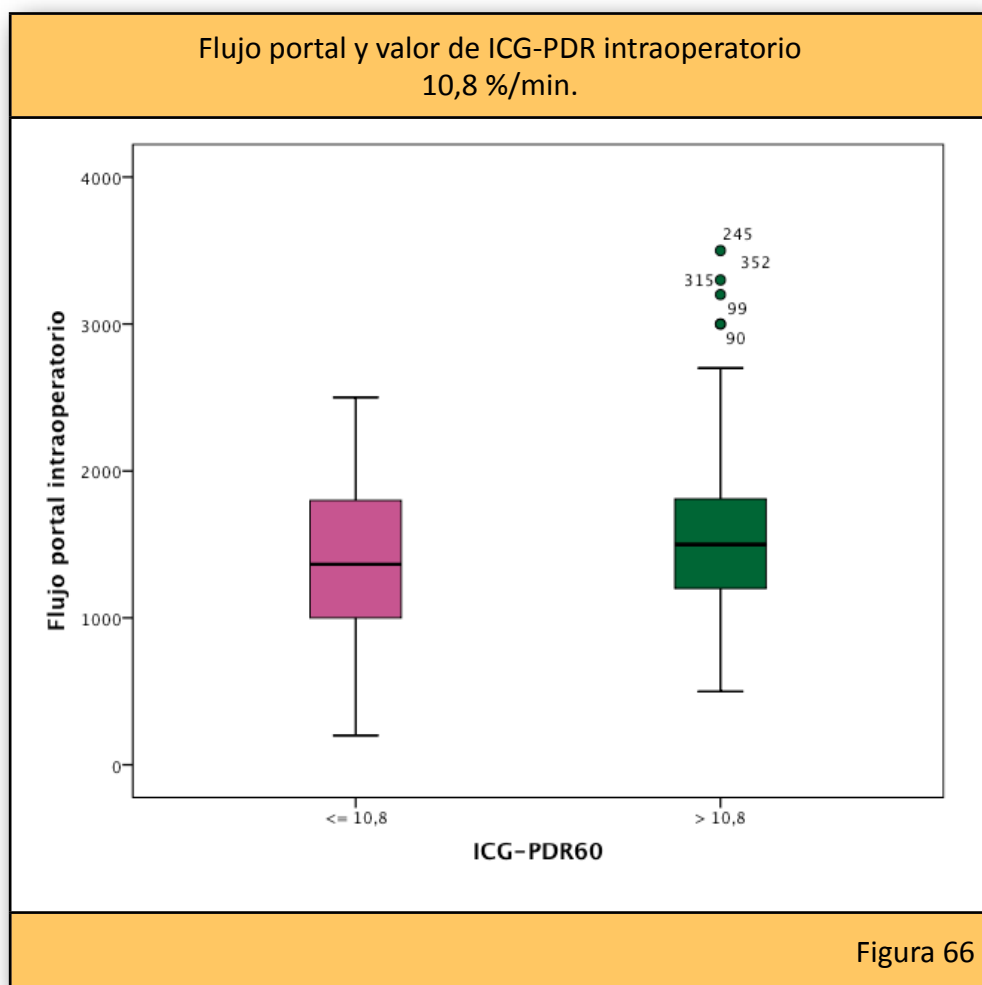
La media del porcentaje de participación del flujo arterial en el flujo hepático total entre los que presentaban ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. fue del 14,22 % (mínimo de 3% y máximo de 31%) y del 15,14% (mínimo de 3% y máximo de 41%) entre los que tuvieron un ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. (**ANEXO III, Tabla 39**).

La comparación de los porcentajes de participación del flujo arterial intraoperatorio en el flujo hepático total entre los dos grupos, con la prueba de M-W, obtuvo un valor de $p = 0,755$ con un nivel de significación de 0,05, concluyendo que son iguales entre los pacientes que presentan valores ICG-PDR60 superiores e inferiores a 10,8 %/min. (**ANEXO IV, Figura 20**).

2.- Flujo portal

La media de los flujos portales intraoperatorios entre los que presentaban ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. fue de 1.575,69 ml/min. (500-3.500 ml/min.) y de 1.389,62 ml/min. (200-2.500 ml/min.) entre los que tuvieron un ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. (**Figura 66; ANEXO III, Tabla 40**).

La comparación de los flujos portales intraoperatorios entre los dos grupos se ha realizado mediante la prueba de M-W, obteniéndose un valor de $p=0,301$ con un nivel de significación de 0,05 por lo que se concluye que la distribución de los flujos portales es la misma entre los pacientes que presentan un ICG-PDR60 con valores superiores e inferiores a 10,8 %/min. (ANEXO IV, Figura 21).



Relación ICG-PDR60 de 10,8 %/min. y flujo portal de 1.400 ml/min.

Para comprobar si existen relación causal entre un valor de ICG-PDR60 de 10,8 %/min. y un flujo portal de más o menos de 1.400 ml/min. se han comparado los grupos con el test de la X^2 obteniéndose un valor de $p=0,734$, no existiendo diferencias estadísticamente significativas (**ANEXO III, Tabla 41**).

Relación ICG-PDR60 de 10,8 %/min. y flujo portal de 1.200 ml/min.

Comparando ICG-PDR60 de 10,8 %/min. con flujos portales de 1.200 ml/min., se obtuvo un valor de $p=0,252$, no existiendo diferencias estadísticamente significativas (**ANEXO III, Tabla 42**).

Porcentaje del flujo portal en el flujo hepático total e ICG-PDR de 10,8 %/min.

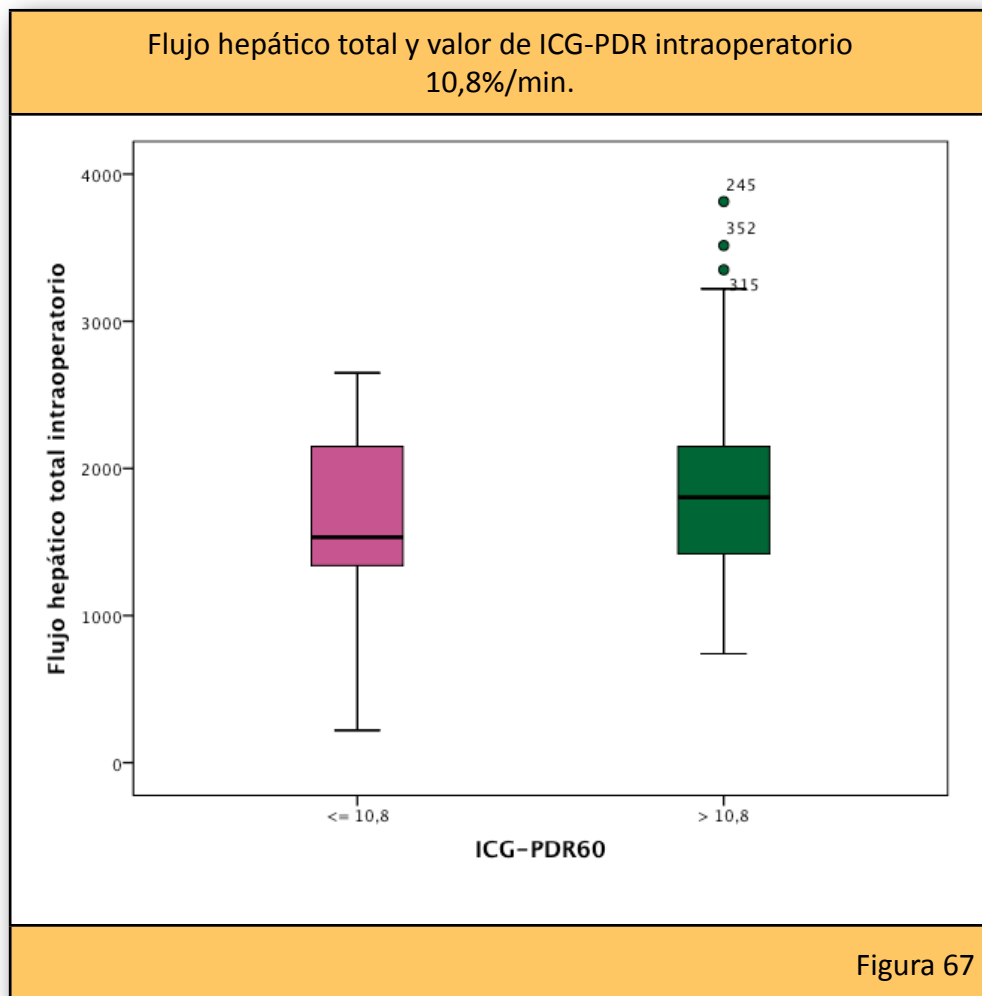
La media del porcentaje de participación del flujo portal en el flujo hepático total fue de 84,86 % (59%-97%) entre los que presentaban ICG-PDR60 mayor de 10,8%/min. y de 85,78% (69%-97%) entre los que tuvieron un ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. (**ANEXO III, Tabla 43**).

La comparación de los porcentajes de participación del flujo portal intraoperatorio en el flujo hepático total entre los dos grupos mediante la prueba de M-W, obtuvo un valor de $p=0,755$ con un nivel de significación de 0,05 por lo que se concluye que es el mismo entre los pacientes que

tuvieron un ICG-PDR60 con valores superiores e inferiores a 10,8 %/min. (ANEXO IV, Figura 22).

3.- Flujo hepático total

La media de los flujos hepáticos totales intraoperatorios entre los que presentaban ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. fue de 1.838,54 ml/min. (740-3.814 ml/min.) y de 1.606,52 ml/min. (220-2.650 ml/min.) entre los que tuvieron un ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. (Figura 67; ANEXO III, Tabla 44).



La comparación de la distribución de los flujos hepáticos totales intraoperatorios entre los dos grupos se realizó con la prueba de M-W, obteniéndose un valor de $p = 0,755$ con un nivel de significación de 0,05, por lo que se concluye que la distribución de los flujos hepáticos totales es la misma entre los pacientes que presentan un ICG-PDR60 con valores superiores e inferiores a 10,8 %/min. (**ANEXO IV, Figura 23**).

Relación ICG-PDR60 de 10,8 %/min. y flujo total de 1.450 ml/min.

Para comprobar si existen relación entre un valor de ICG-PDR60 de 10,8 %/min y un flujo total de más o menos de 1.450 ml/min. se han comparado los grupos con la X^2 obteniéndose un valor de $p = 0,149$, no siendo estadísticamente significativa (**ANEXO III, Tabla 45**).

Relación ICG-PDR60 de 10,8 %/min. y flujo total de 1.600 ml/min.

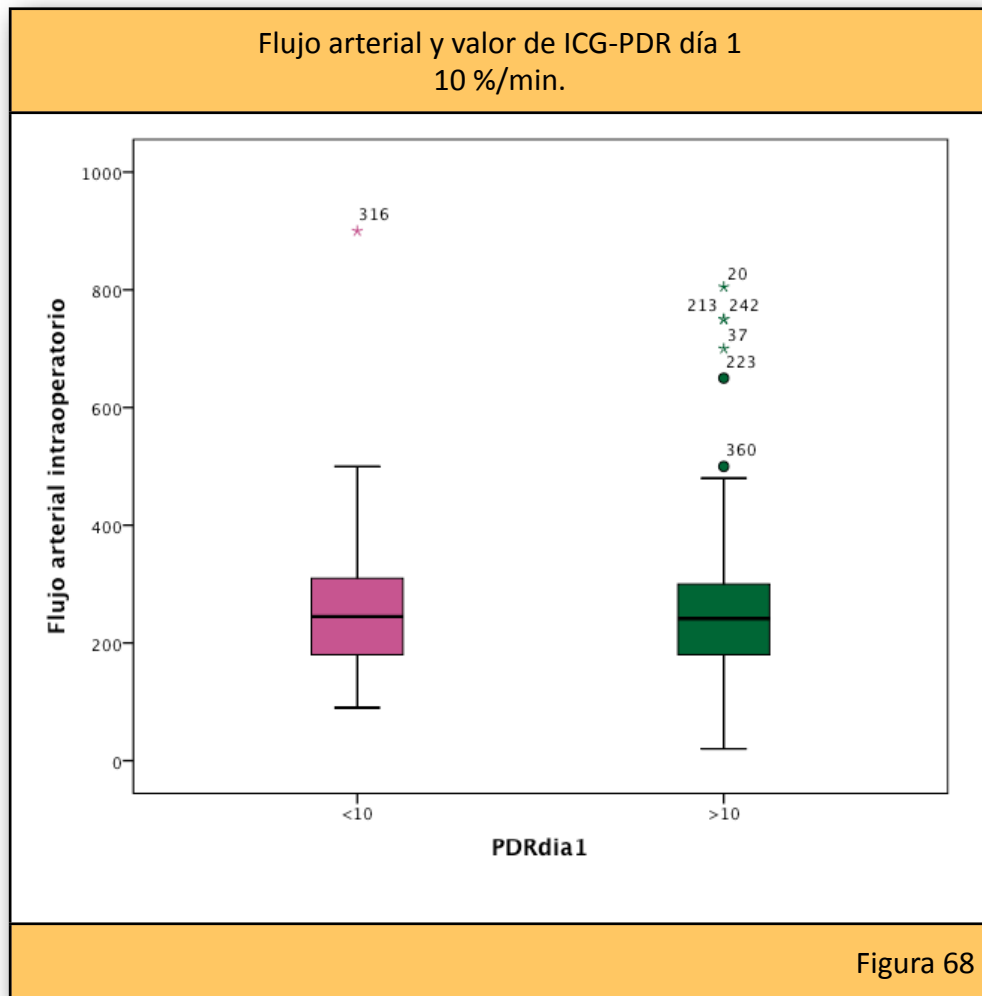
Comprobando la posible relación entre un valor de ICG-PDR60 de 10,8 %/min y un flujo total de más o menos de 1.600 ml/min. mediante el test de la X^2 se obtuvo un valor de $p = 0,207$, no siendo estadísticamente significativa.

B) ICG-PDRdía1

1.- Flujo arterial

La media de los flujos arteriales intraoperatorios entre los que presentaban ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. fue de 266,23 ml/min. (20-805 ml/min.)

y de 279,23 ml/min. (90-900 ml/min.) entre los que tuvieron un ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. (**Figura 68; ANEXO III, Tabla 46**).



La comparación de los flujos arteriales intraoperatorios entre los dos grupos mediante la prueba de M-W, obtuvo un valor de $p= 0,917$ con un nivel de significación de 0,05 por lo que se concluye que la distribución de los flujos arteriales es la misma entre los que presentan un ICG-PDRdía1 con valores superiores e inferiores a 10 %/min. (**ANEXO IV, Figura 24**).

Relación ICG-PDRdía1 de 10 %/min. y flujo arterial de 180 ml/min.

Para comprobar si existen relación entre un valor de ICG-PDRdía1 de 10 %/min. y un flujo arterial de más o menos de 180 ml/min. se han comparado los grupos con la X^2 obteniéndose un valor de $p= 0,903$, no siendo estadísticamente significativa (**ANEXO III, Tabla 47**).

Relación ICG-PDRdía1 de 10 %/min. y flujo arterial de 125 ml/min.

La comparación de un valor de ICG-PDRdía1 de 10 %/min y un flujo arterial de 125ml/min. tampoco muestra significación estadística con un valor de $p= 0,885$ (**ANEXO III, Tabla 48**).

Porcentaje del flujo arterial en el flujo hepático total e ICG-PDRdía1 de 10 %/min.

La media de participación del porcentaje del flujo arterial en el flujo hepático total fue del 15,38 % (3%-38%) entre los que presentaban ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. y de un 16,46% (6%-41%) entre los que tuvieron un ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. (**ANEXO III, Tabla 49**).

La comparación de los porcentajes de participación del flujo arterial en el flujo hepático total entre los dos grupos se realizó con prueba de M-W, obteniéndose un valor de $p= 0,609$ con un nivel de significación de 0,05 por lo que se concluye que el porcentaje de participación del flujo arterial en el flujo hepático total es el mismo entre los pacientes que presentan un ICG-

PDRdía1 con valores superiores e inferiores a 10 %/min. (**ANEXO IV, Figura 25**).

2.- Flujo portal

La media de los flujos portales intraoperatorios entre los que presentaban ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. fue de 1.523,48 ml/min. (200-3.500 ml/min.) y de 1.493,82 ml/min. (200-2.500 ml/min.) entre los que tuvieron un ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. (**ANEXO III, Tabla 50**).

La comparación de los flujos portales intraoperatorios entre los dos grupos mediante la prueba de M-W, obtuvo un valor de $p= 0,814$ con un nivel de significación de 0,05 por lo que se concluye que la distribución de los flujos portales es la misma entre los que presentan un ICG-PDRdía1 con valores superiores e inferiores a 10 %/min. (**ANEXO IV, Figura 26**).

Relación ICG-PDRdía1 de 10 %/min. y flujo portal de 1.400 ml/min.

Para comprobar si existen relación entre un valor de ICG-PDRdía1 de 10 %/min y un flujo portal de más o menos de 1.400 ml/min. se han comparado los grupos con la X^2 obteniéndose un valor de $p= 0,835$, no siendo estadísticamente significativa (**ANEXO III, Tabla 51**).

Relación ICG-PDRdía1 de 10 %/min. y flujo portal de 1.200 ml/min.

La comparación de un valor de ICG-PDRdía1 de 10 %/min y un flujo portal dicotomizado en 1.200 ml/min. tampoco muestra significación estadística con un valor de $p=0,583$ (**ANEXO III, Tabla 52**).

Porcentaje del flujo portal en el flujo hepático total y valor de ICG-PDRdía 1 de 10 %/min.

La media de participación del porcentaje de flujo portal en el flujo hepático total fue del 84,62% (63%-97%) entre los que presentaban ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. y del 83,54% (59%-94%) entre los que tuvieron un ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. (**ANEXO III, Tabla 53**).

La comparación de los porcentajes de participación del flujo portal en el flujo hepático total se hizo mediante la prueba de M-W, obteniéndose un valor de $p=0,609$ con un nivel de significación de 0,05 por lo que se concluye que el porcentaje de flujo portal es el mismo entre los pacientes que presentan un ICG-PDRdía1 con valores superiores e inferiores a 10 %/min. (**ANEXO IV, Figura 27**).

3.- Flujo hepático total

La media de los flujos hepáticos totales entre los que presentaban ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. fue de 1.789,71 ml/min. (220-3.814 ml/min.) y de 1.745,77 ml/min. (290-2.650 ml/min.) entre los que tuvieron un ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. (**ANEXO III, Tabla 54**).

La comparación de los flujos hepáticos totales intraoperatorios entre los dos grupos mediante la prueba de M-W, obtuvo un valor de $p= 0,717$ con un nivel de significación de 0,05 concluyendo que los flujos hepáticos totales son iguales entre los pacientes que presentan un ICG-PDRdía1 con valores superiores e inferiores a 10 %/min. (**ANEXO IV, Figura 28**).

Relación entre ICG-PDRdía1 de 10 %/min. y flujo total de 1.450 ml/min.

Para comprobar si existen relación entre un valor de ICG-PDRdía1 de 10 %/min. y un flujo total de más o menos de 1.450 ml/min. se han comparado los grupos con la X^2 obteniéndose un valor de $p= 0,647$, no siendo estadísticamente significativa (**ANEXO III, Tabla 55**).

Relación entre ICG-PDRdía1 de 10 %/min. y flujo total de 1.600 ml/min.

La comprobación de la relación entre un valor de ICG-PDRdía1 de 10 %/min. y un flujo total de 1.600 ml/min. mediante el test de la X^2 , se obtuvo un valor de $p= 0,706$, no siendo estadísticamente significativa.

9.2.5.- MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA. ESTUDIO DE MALFUNCIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO

Análisis univariante

Las variables estudiada se agruparon en cinco categorías: variables del donante, del receptor, de preservación, intraoperatorias y postoperatorias. Las variables numéricas se expresaron como medias, medianas o rangos. Siempre que se cumpliesen los requisitos de normalidad (Kolmogorov-Smirnov) el análisis estadístico se realizó mediante la comparación de medias por el test de la t-Student, considerando significativos los valores de $p < 0,05$ y con un intervalo de confianza del 95%. Las variables categóricas se contrastaron con el test de la X^2 , considerando significativos los valores de $p < 0,05$ y con un intervalo de confianza del 95% (**ANEXO IV**).

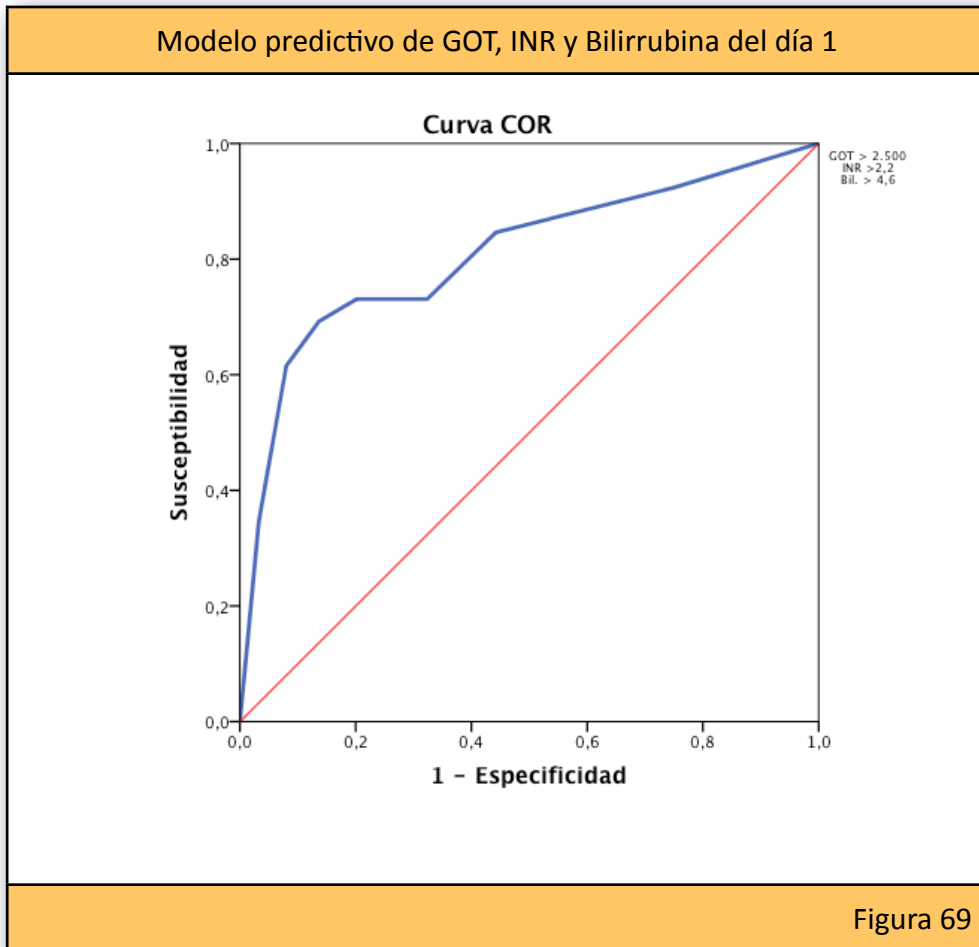
Análisis multivariante

El análisis multivariante se realizó con el método de regresión logística binaria, usando como variable dependiente, el desarrollo de disfunción grado IV. Las variables independientes fueron todas aquellas que resultaron significativas en el análisis univariante. Se evitó la colinealidad incluyendo sólo una de las variables en cada modelo realizado. El análisis se realizó con el paquete estadístico del SPSS versión 20 para Macintosh. En un primer paso, mediante el algoritmo “introducir”, se excluyeron todas las variables que tuviesen un error estándar muy elevado. El segundo paso consistió en un análisis de las variables restantes utilizando el algoritmo

“backward” del mismo paquete estadístico. El procedimiento se realizó en tres ocasiones: con el valor del ICG-PDR, con los flujos y con los valores de ICG-PDR y flujos al mismo tiempo. También se obtuvo el modelo para los test bioquímicos habituales.

A) Modelo predictivo con los valores de GOT, INR y bilirrubina

Para el estudio del modelo predictivo de las tres variables, se utilizaron los valores de GOT de 2.500 U/L e INR de 2,2 porque eran los discriminativos de los grupos con peor grado de disfunción. La bilirrubina no ofrecía diferencias entre los grupos de función y se decidió analizar con el valor de 4,6 por ser la mediana del grupo con peor grado de función. Con este modelo, la probabilidad de clasificar bien los casos es del 92,8%, con una sensibilidad del 70%, una especificidad del 86%. La prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemershow no mostró diferencias significativas ($p=0,319$), validando el modelo final. La curva ROC asociada muestra un área bajo la curva de 0,807 (0,704-0,911) y una significación del 0,000 (**FIGURA 69**).



Se realizó un modelo alternativo incluyendo los valores de GOT de 2.500 U/L e INR de 2,2 y eliminando la bilirrubina ya que en el modelo anterior era la única variable que no alcanzaba significación estadística. Con este modelo, la probabilidad de clasificar bien los casos es del 92,8%, con una sensibilidad del 73%, una especificidad del 80%. La prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemershow no mostró diferencias significativas ($p=0,307$), validando el modelo final. La curva ROC asociada muestra un área bajo la curva de 0,811 (0,711-0,911) y una significación del 0,000 (**FIGURA 70**).

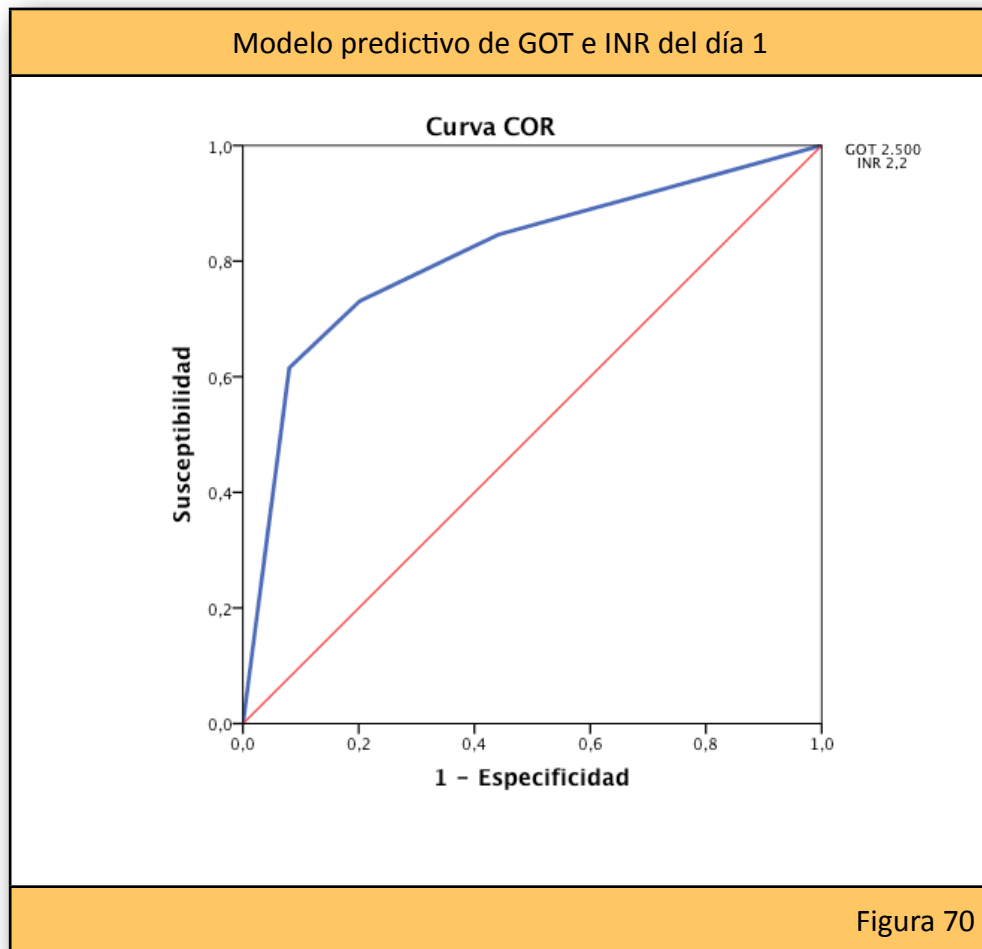
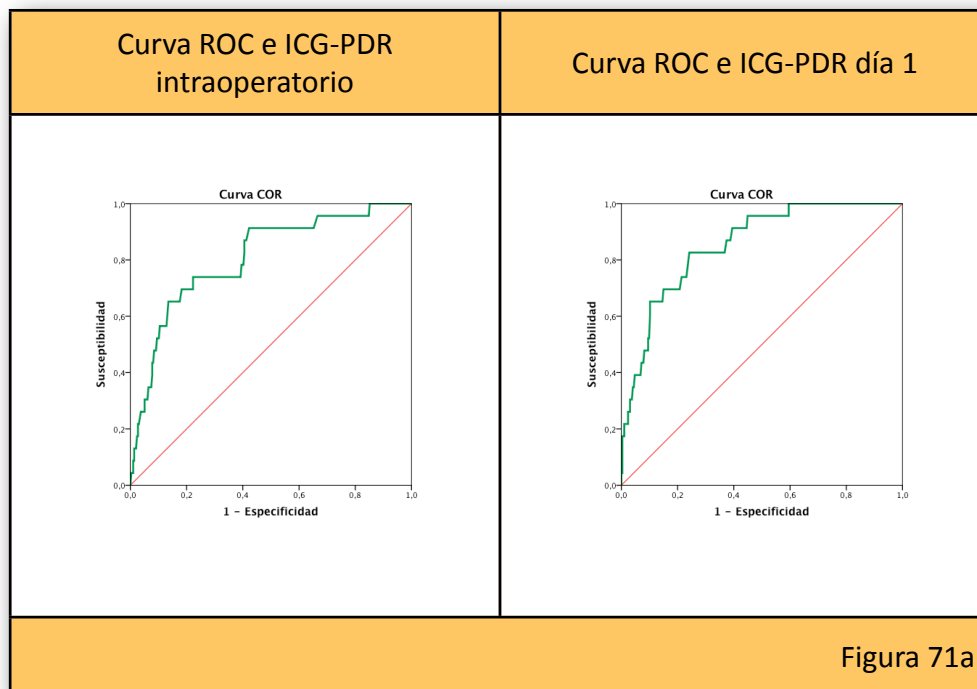


Figura 70

B) Modelo predictivo para el ICG-PDR

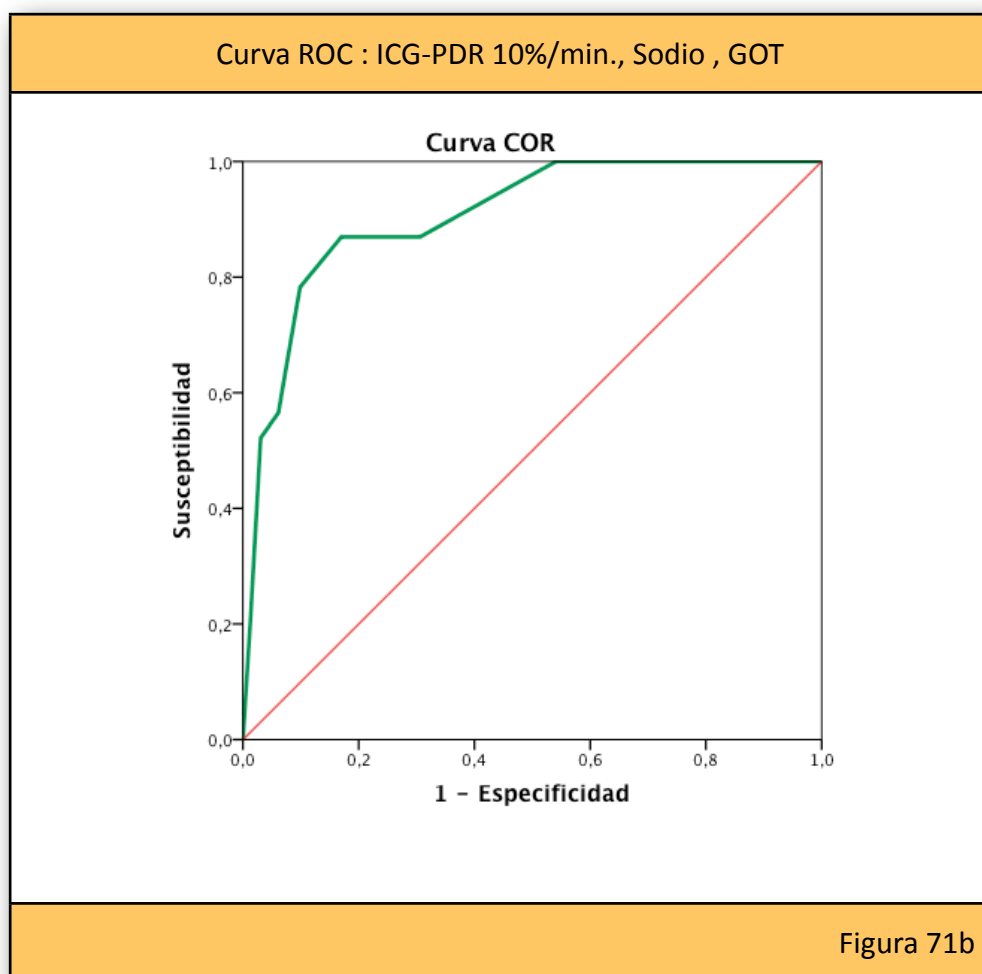
Se analizaron de manera independiente los valores de ICG-PDR en el momento de la reperfusión y a las 24 horas. La capacidad predictiva del ICG-PDR a las 24 horas parece superior a la intraoperatoria, con una sensibilidad del 74% y una especificidad del 78% frente al 83% y 76% de la intraoperatoria (**Figura 71a**). La curva ROC asociada al ICG-PDR intraoperatorio muestra un área bajo la curva de 0,807 (0,713-0,900) y una significación del 0,000 frente a un área de 0,855 (0,785-0,925) y una significación del 0,000 del ICG PDR a las 24 horas .



En el análisis del valor del ICG-PDR se decidió utilizar el valor de 10 %/min. a las 24 horas. Tras el análisis estratificado, la mejor combinación de variables fue la obtenida con el valor de ICG-PDR de 10 %/min. a las 24 horas, el sodio del donante superior a 150, la GOT al primer día superior a 2.500 U/L y la necesidad de administrar plasma en el primer día de postoperatorio. Con estas variables se repitió el análisis de regresión logística y la necesidad de plasma postoperatoria perdió significación estadística por lo que el modelo final quedó con el valor de ICG-PDR de 10 %/min. a las 24 horas, el sodio del donante superior a 150, la GOT al primer día superior a 2.500 U/L. Con estas tres variables la probabilidad de clasificar bien los casos es del 92,7%, con una sensibilidad del 87%, una especificidad del 83% y un valor predictivo negativo del 78%. La prueba de

bondad de ajuste de Hosmer y Lemershow no mostró diferencias significativas ($p= 0,147$), validando el modelo final.

La curva ROC asociada muestra un área bajo la curva de 0,906 (0,847-0,950) y una significación del 0,000 (**FIGURA 71b; ANEXO III: TABLA 56a**).



C) Modelo predictivo para el flujo arterial

En el estudio del modelo predictivo de los flujos, se ha estudiado el flujo arterial por ser el único con resultado estadísticamente

significativo, y se ha decidido el valor de 125 ml/min. por ser el punto de corte con mayor poder predictivo en el análisis univariante. Tras el análisis estratificado el mejor modelo obtenido mantiene al flujo arterial inferior a 125 ml/min., la GOT con valor superior a 2.500 U/L y al tiempo de isquemia caliente superior a 65 minutos como la mejor combinación de variables predictivas de malfunción grave. El modelo ofrece una probabilidad de clasificar bien los casos del 95,3%, con una sensibilidad del 71,8%, una especificidad del 88% y un valor predictivo negativo del 98,6%. La prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemershow no mostró diferencias significativas ($p= 0,625$), validando el modelo final.

La curva ROC asociada muestra un área bajo la curva de 0,877 (0,773-0,981) y una significación del 0,001 (**FIGURA 72; ANEXO III: TABLA 56b**).

Curva ROC asociada al modelo predictivo con flujo arterial de 125 ml/min.

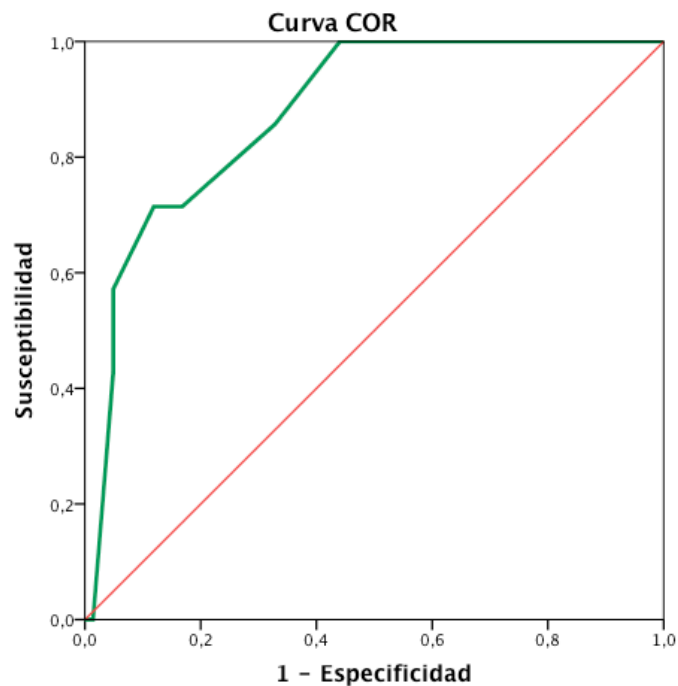


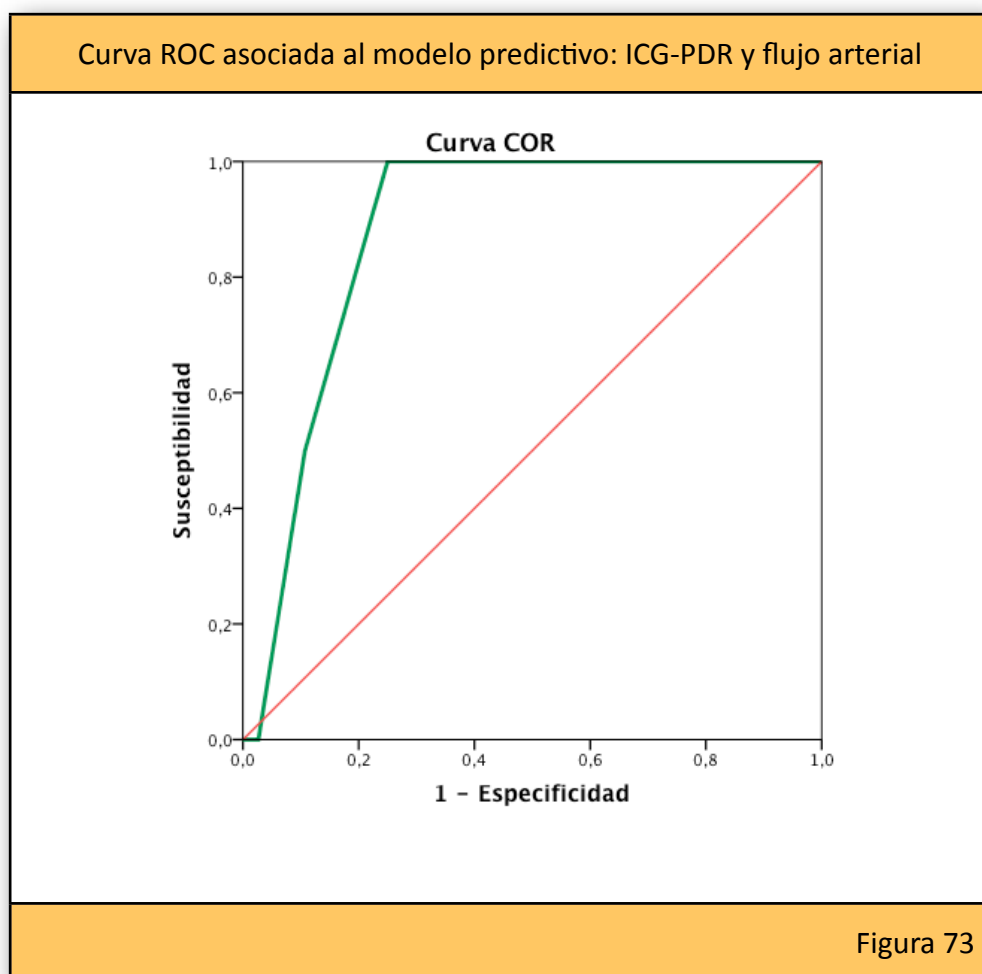
Figura 72

D) Modelo predictivo valorando ICG-PDR del día 1 de 10 %/min. y un flujo arterial inferior a 125 ml/min.

En análisis estratificado de las variables significativas en el análisis univariante incluyendo el valor del ICG-PDR en las primeras 24 horas y el valor de los flujos arteriales de menos de 125 ml/min. el mejor modelo obtenido mantiene al valor del ICG-PDR y al flujo arterial como las únicas variables que mejor predicen la malfunción grave. Este modelo ofrece una probabilidad de clasificar bien los casos del 94,9%, con una sensibilidad del 87%, una especificidad del 79% y un valor predictivo negativo del 100%. La

prueba de bondad de ajuste de Hosmer y Lemershow no mostró diferencias significativas ($p=0,100$), validando el modelo final.

La curva ROC asociada muestra un área bajo la curva de 0,877 (0,804-0,950) y una significación del 0,002 (**FIGURA 73; ANEXO III: TABLA 56c**).



9.2.6.-RELACIÓN ENTRE LOS VALORES DEL ICG-PDR EN LAS PRIMERAS VEINTICUATRO HORAS Y EL DESARROLLO DE PATOLOGÍA BILIAR NO ANASTOMÓTICA

En la serie estudiada hemos registrado 143 estenosis biliares, 120 anastomóticas y 23 no anastomóticas. La media de tiempo hasta su aparición fue de 10,86 meses ($\pm 16,9$) con un rango de valores comprendidos entre 0,3 y 96 meses (**ANEXO III, Tabla 57**). El tiempo medio para el desarrollo de patología no anastomótica fue de 17,65 ($\pm 23,06$) meses y de 9,32 ($\pm 15,3$) meses para las anastomóticas (**ANEXO III, Tabla 58**).

La comparación de los tiempos medios de aparición de la patología biliar anastomótica y la no anastomótica se ha realizado con la prueba de M-W, obteniéndose un valor de $p= 0,025$ con un nivel de significación de 0,05, concluyendo que existen diferencias en los tiempos medios de aparición del tipo de patología biliar (**ANEXO IV, Figura 29**).

A) ICG-PDR60

ICG-PDR60 y patología biliar

La media de los valores de ICG-PDR60 entre los que desarrollaron patología biliar fue de 19,1 %/min. ($\pm 8,4$) frente a 17,7 %/min. ($\pm 7,9$) de los que no presentaron patología biliar (**ANEXO III, Tabla 59**).

La comparación de los valores de ICG-PDR60 mediante la prueba de M-W entre los que desarrollan patología biliar y los que no obtuvo un valor de $p=0,179$ con un nivel de significación de 0,05 por lo que se concluye que no existen diferencias en los valores de ICG-PDR60 entre los que desarrollan patología biliar y los que no la desarrollan (**ANEXO IV, Figura 30**).

ICG-PDR60 y estenosis biliar no anastomótica

La media de los valores de ICG-PDR60 de los que presentaron estenosis biliares no anastomóticas fue de 21,79 %/min. ($\pm 10,35$) frente 18,57 %/min ($\pm 7,96$) de los que no la presentaron (**ANEXO III, Tabla 60**).

La comparación de los valores de ICG-PDR60 mediante la prueba de M-W entre los que desarrollan estenosis biliares no anastomóticas y los que no, obtuvo un valor de $p=0,099$ con un nivel de significación de 0,05 por lo que se concluye que no existen diferencias en los valores de ICG-PDR60 entre los que desarrollan estenosis biliares no anastomóticas y los que no la desarrollan (**ANEXO IV, Figura 31**).

ICG-PDR60 dicotomizado en 10,8 %/min. y el desarrollo de patología biliar

De los 319 casos en los que se pudo determinar el ICG-PDR60, 268 tuvieron un ICG-PDR60 superior a 10,8 %/min. y de éstos, 117 presentaron algún tipo de complicación biliar. De los 51 con ICG-PDR60 inferior a 10,8 %/min., 16 presentaron complicaciones biliares (**ANEXO III, Tabla 61**). La comparación mediante la prueba de la X^2 mostró una $p=0,103$, no

encontrando un mayor riesgo de desarrollar patología biliar con valores de ICG-PDR intraoperatorios inferiores a 10,8 %/min. (**ANEXO III, Tabla 62**).

ICG-PDR60 dicotomizado en 10,8 %/min. y el desarrollo de estenosis biliares no anastomóticas

De los 23 casos de estenosis biliar no anastomóticas, 20 tenían un ICG-PDR60 superior a 10,8 %/ min. y 3 un ICG-PDR60 inferior a 10,8 %/min. (**ANEXO III, Tabla 63**).

La comparación mediante la prueba de la X^2 mostró una $p= 0,87$ por lo que no se puede demostrar que un valor de ICG-PDR60 inferior a 10,8 %/min. aumenta la probabilidad de desarrollar estenosis biliares no anastomóticas (**ANEXO III, Tabla 64**).

B) ICG-PDRdía1

ICG-PDRdía1 y patología biliar

La media de los valores de ICG-PDRdía1 entre los que tuvieron patología biliar fue de 18,25 %/min. y del 17,39 %/min. en los que no presentaron patología biliar (**ANEXO III, Tabla 65**).

La comparación de los valores de ICG-PDRdía1 entre los que desarrollan patología biliar y los que no, mediante la prueba de M-W, obtuvo un valor de $p= 0,584$ con un nivel de significación de 0,05 por lo que no existen

diferencias entre los valores de ICG-PDRdía1 de los que desarrollan patología biliar y los que no la desarrollan (**ANEXO IV, Figura 32**).

ICG-PDRdía1 y estenosis biliar no anastomótica

De los 21 casos de estenosis biliares no anastomóticas en los que se pudo tener el valor del ICG-PDRdía1, la media de los valores fue de 17,59 %/min. ($\pm 7,48$) frente a 18,38 %/min ($\pm 8,5$) de los que no la presentaron (**ANEXO III, Tabla 66**).

La comparación de los valores de ICG-PDRdía1 mediante la prueba de M-W entre los que desarrollan estenosis biliares no anastomóticas y los que no, obtuvo un valor de $p = 0,947$ con un nivel de significación de 0,05 por lo que no existen diferencias en los valores de ICG-PDRdía1 de los que desarrollan estenosis biliares no anastomóticas y los que no la desarrollan (**ANEXO IV, Figura 33**).

ICG-PDRdía1 dicotomizado en 10 %/min. y el desarrollo de patología biliar

De los 252 que tuvieron un ICG-PDRdía1 superior a 10 %/min., 106 (40,3%) presentaron algún tipo de complicación biliar. Entre los que tuvieron un ICG-PDRdía1 inferior a 10 %/min., 19 (35,2%) presentaron complicaciones biliares (**ANEXO III, Tabla 67**).

La comparación mediante la prueba de la X^2 mostró una $p = 0,483$ por lo que un valor de ICG-PDRdía1 inferior a 10 %/min no ha demostrado

aumentar la probabilidad de desarrollar patología biliar (**ANEXO III, Tabla 68**).

ICG-PDRdía1 dicotomizado en 10 %/min. y el desarrollo de estenosis biliares no anastomóticas

De los 21 casos de estenosis no anastomóticas, 17 tenían un ICG-PDRdía1 superior a 11 %/ min. y 4, inferior a 10 %/min. (**ANEXO III, Tabla 69**).

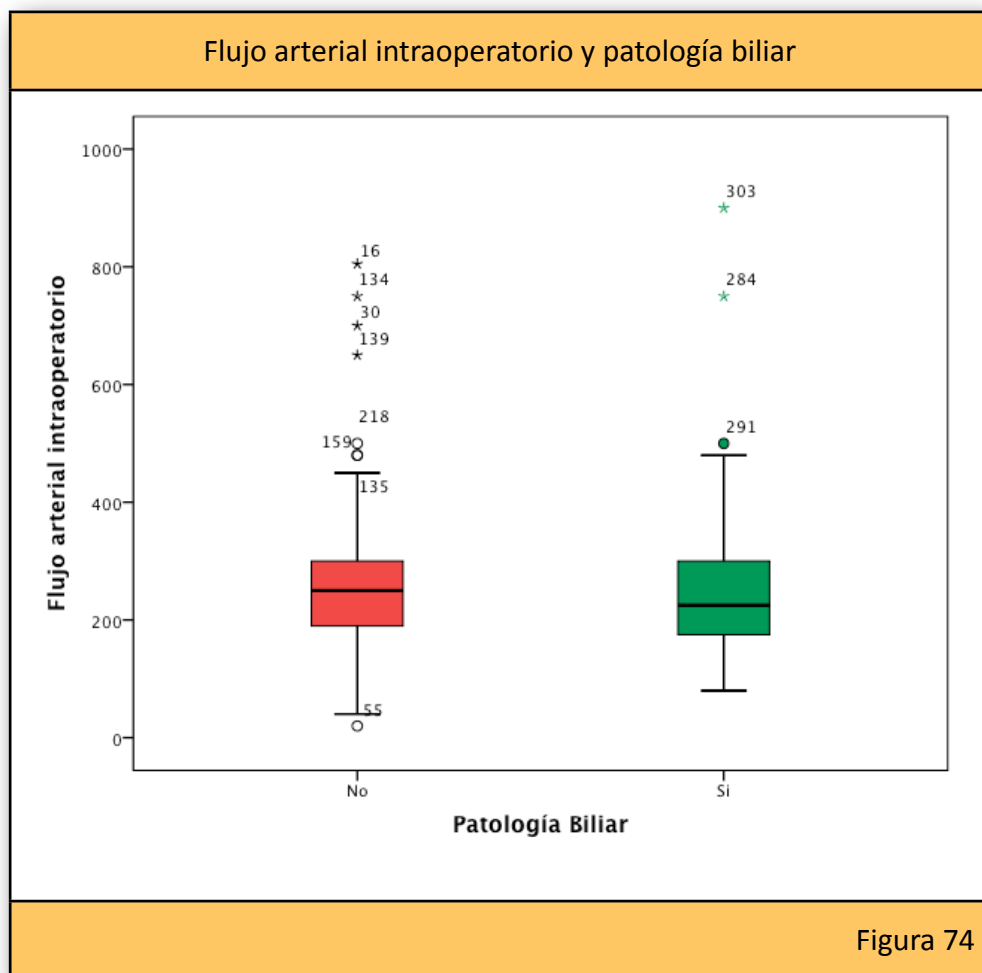
La comparación mediante la prueba de la X^2 mostró una $p= 0,898$ lo que significa que un valor de ICG-PDRdía1 inferior a 10 %/min no ha demostrado aumentar la probabilidad de desarrollar patología biliar no anastomótica entre los que tienen un valor de ICG-PDR inferior a 10 %/min. a las 24 horas del trasplante (**ANEXO III, Tabla 70**).

9.2.7.-RELACIÓN ENTRE LOS FLUJOS INTRAOPERATORIOS Y EL DESARROLLO DE PATOLOGÍA BILIAR NO ANASTOMÓTICA

1.- Flujo arterial

Patología biliar

La media de los flujos arteriales intraoperatorios entre los que desarrollaron patología biliar fue de 262,8 ml/min. (80-900 ml/min.) y de 261,6 ml/min. (20-805 ml/min.) entre los que no la tuvieron (**Figura 74**).

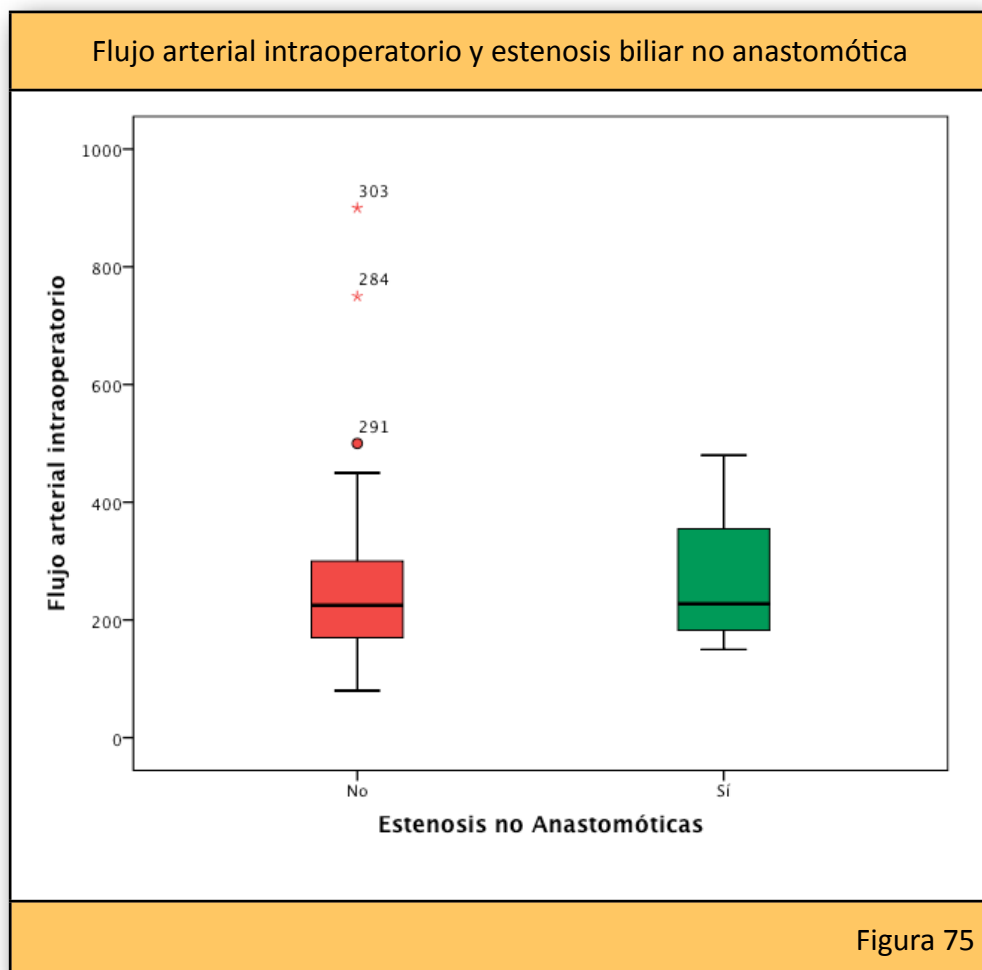


La comparación de los flujos arteriales intraoperatorios entre los dos grupos mediante la prueba de M-W, obtuvo un valor de $p= 0,625$ con un

nivel de significación de 0,05 por lo que los flujos arteriales no diferían entre los que desarrollaron patología biliar y los que no (**ANEXO IV, Figura 34**).

Estenosis biliar no anastomótica

La media de los flujos arteriales intraoperatorios entre los que desarrollaron estenosis biliar no anastomótica fue de 270 ml/min. (150-480 ml/min.) y de 261,7 ml/min. (80-900 ml/min.) entre los que no la tuvieron (**Figura 75**).



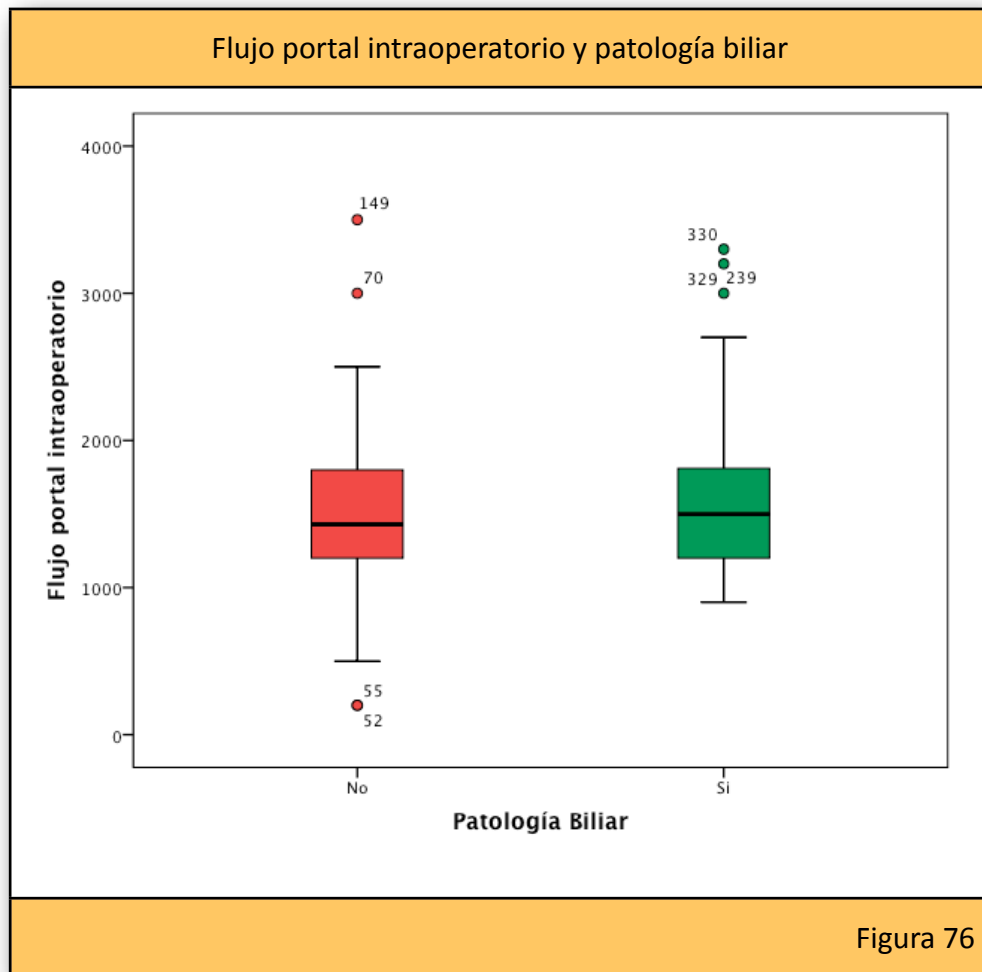
La comparación de los flujos arteriales intraoperatorios entre los dos grupos mediante la prueba de M-W, obtuvo un valor de $p= 0,748$ con un nivel de significación de 0,05 por lo que los flujos arteriales no diferían entre los que desarrollaron estenosis biliar no anastomótica y los que no la desarrollaron (**ANEXO IV, Figura 35**).

2.- Flujo portal

Patología biliar

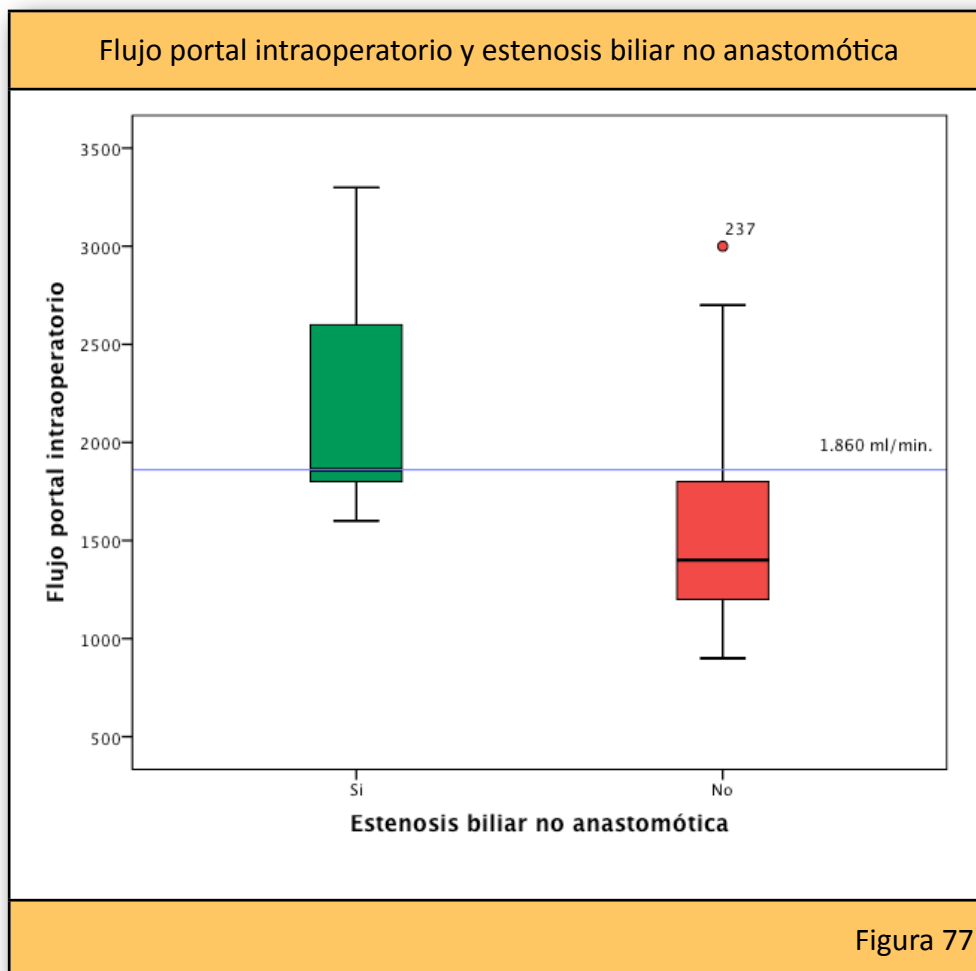
La media de los flujos portales intraoperatorios entre los que desarrollaron patología biliar fue de 1.594,9 ml/min. (900-3.300 ml/min.) y de 1.497 ml/min. (200-3.500 ml/min.) entre los que no la tuvieron (**Figura 76**).

La comparación de los flujos portales intraoperatorios entre los dos grupos mediante la prueba de M-W, obtuvo un valor de $p= 0,430$ con un nivel de significación de 0,05 por lo que los flujos portales no diferían entre los que desarrollaron patología biliar y los que no (**ANEXO IV, Figura 36**).



Estenosis biliar no anastomótica

La media de los flujos portales intraoperatorios entre los que desarrollaron estenosis biliar no anastomótica fue de 2.177,5 ml/min. (1.600-3.300 ml/min.) y de 1.503,5 ml/min. (900-3.000 ml/min.) entre los que no la tuvieron (**Figura 77**). El valor de la mediana de flujo portal intraoperatorio de los que no desarrollaron estenosis biliar no anastomótica fue de 1.400 ml/min. y la de los que sí la desarrollaron, de 1.860 ml/min.

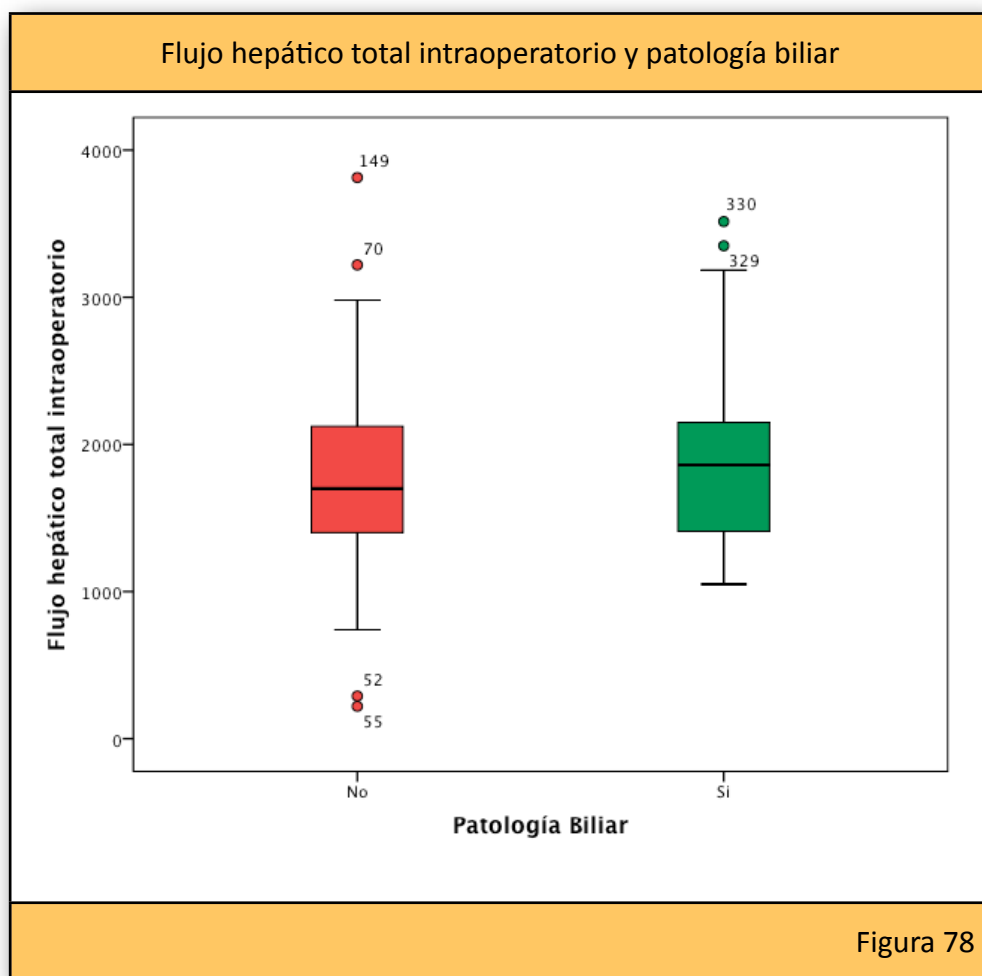


La comparación de los flujos portales intraoperatorios entre los dos grupos mediante la prueba de M-W, obtuvo un valor de $p = 0,002$ con un nivel de significación de 0,05, existiendo diferencias estadísticamente significativas por lo que los flujos portales fueron superiores entre los pacientes que desarrollaron estenosis biliar no anastomótica (**ANEXO IV, Figura 37**).

3.- Flujo hepático total

Patología biliar

La media de los flujos hepáticos totales intraoperatorios entre los que desarrollaron patología biliar fue de 1.847,5 ml/min. (1.050-3.515 ml/min.) y de 1.758,9 ml/min. (220-3.814 ml/min.) entre los que no la tuvieron (Figura 78).



La comparación de los flujos hepáticos totales intraoperatorios entre los dos grupos mediante la prueba de M-W, obtuvo un valor de $p=0,499$ con un nivel de significación de 0,05 no existiendo diferencias estadísticamente

significativas por lo que los flujos hepáticos totales no diferían entre los que desarrollaron patología biliar y los que no (**ANEXO IV, Figura 38**).

Estenosis biliar no anastomótica

La media de los flujos hepáticos totales intraoperatorios entre los que desarrollaron estenosis no anastomótica fue de 2.447,5 ml/min. (1.860-3.515 ml/min.) y de 1.753,4 ml/min. (1.050-3.815 ml/min.) entre los que no la tuvieron (**Figura 79**). La mediana de los que no desarrollaron estenosis biliar no anastomótica fue de 1.670 ml/min. frente a los 2.180 ml/min. de los que sí la desarrollaron. El valor de 2.025 ml /min. discrimina el grupo que desarrolla estenosis biliar no anastomótica.

La comparación de los flujos hepáticos totales intraoperatorios entre los dos grupos mediante la prueba de M-W, obtuvo un valor de $p=0,003$ con un nivel de significación de 0,05, existiendo diferencias estadísticamente significativas por lo que los flujos hepáticos totales fueron superiores entre los que desarrollaron estenosis biliares no anastomóticas (**ANEXO IV, Figura 39**).

Flujo hepático total intraoperatorio y estenosis biliar no anastomótica

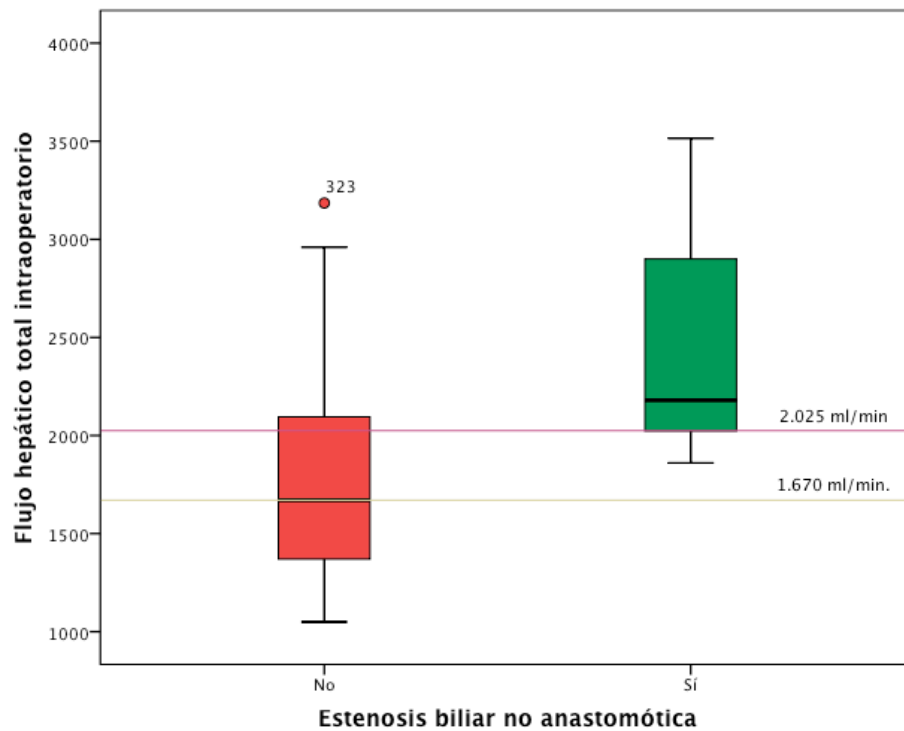


Figura 79

Relación entre flujo hepático total de 2.025 y desarrollo de estenosis biliar no anastomótica

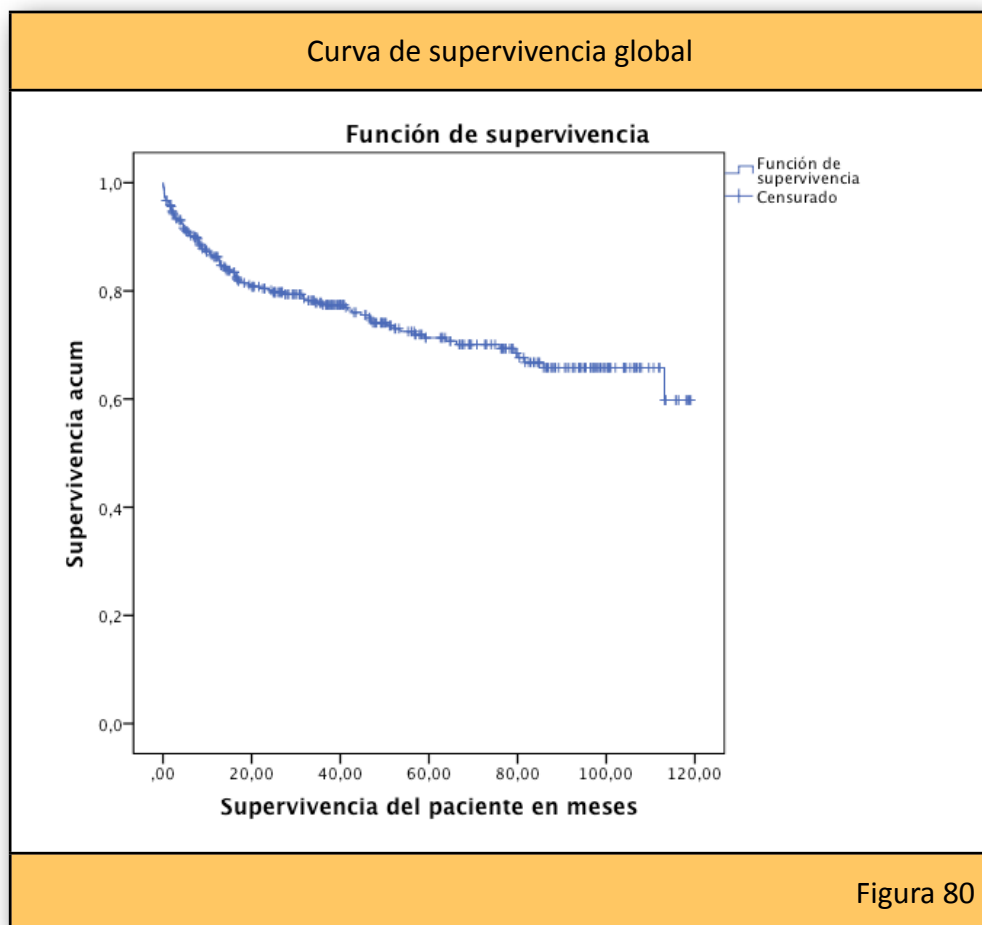
Comparando los grupos, en base a un flujo hepático total con el valor de corte de 2.025 ml/min. mediante el test de la X^2 , se obtuvo un valor de $p=0,025$ (valor corregido), siendo estadísticamente significativo. El OR fue de 9,929 (1,428-44,030) y el RR de desarrollar estenosis biliar no anastomótica de 5,85 (1,296-26,396) siendo estadísticamente significativos.

9.2.8.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.

9.2.8.1.- ANÁLISIS GLOBAL

De los 364 pacientes incluidos en el estudio, 94 fallecieron durante el periodo de seguimiento. La mediana de supervivencia fue de 108 meses con una mediana de seguimiento de 38 meses.

La probabilidad de muerte a los 12, 24 y 60 meses fue del 14%, 23% y 30% respectivamente. (**Figura 80**).



Aunque el hepatocarcinoma estaba presente en 139 de los 364 casos estudiados, las curvas de supervivencia entre los dos grupos no diferían, con una $p=0,120$ (**ANEXO V: Figura 1**).

Supervivencia por grado de disfunción

La media de supervivencia de los grupos I, II y III fue de 108, 108 y 112,5 meses respectivamente frente a los 96 meses de los pacientes que presentaron una función grado IV (**Tabla 17**).

Grado de disfunción / Probabilidad de muerte			
GRUPO FUNCIONAL	12 meses	24 meses	60 meses
I	15%	22%	30%
II	9%	16%	24%
III	16%	18%	29%
IV	40%	45%	50%
Tabla 17			

El análisis comparativo de las curvas por el método Log Rank, establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con un valor de $p=0,005$. Las diferencias estadísticamente significativas fueron las del grupo I frente al IV con una $p=0,010$; la del grupo II frente al IV con una $p=0,000$; y la del grupo III frente al IV con una $p=0,013$ (**Figura 81**).

Curva de supervivencia por grado de disfunción

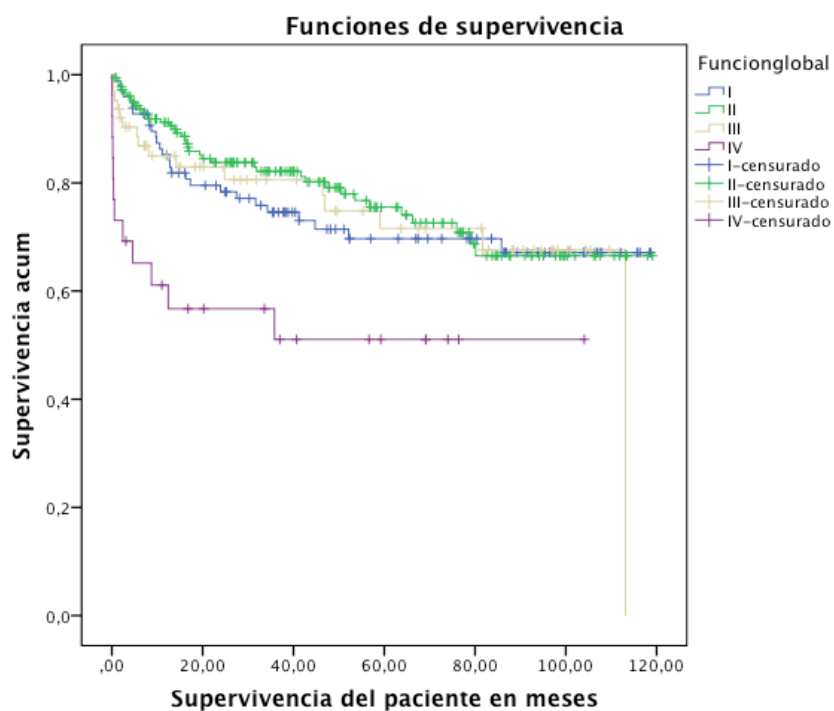


Figura 81

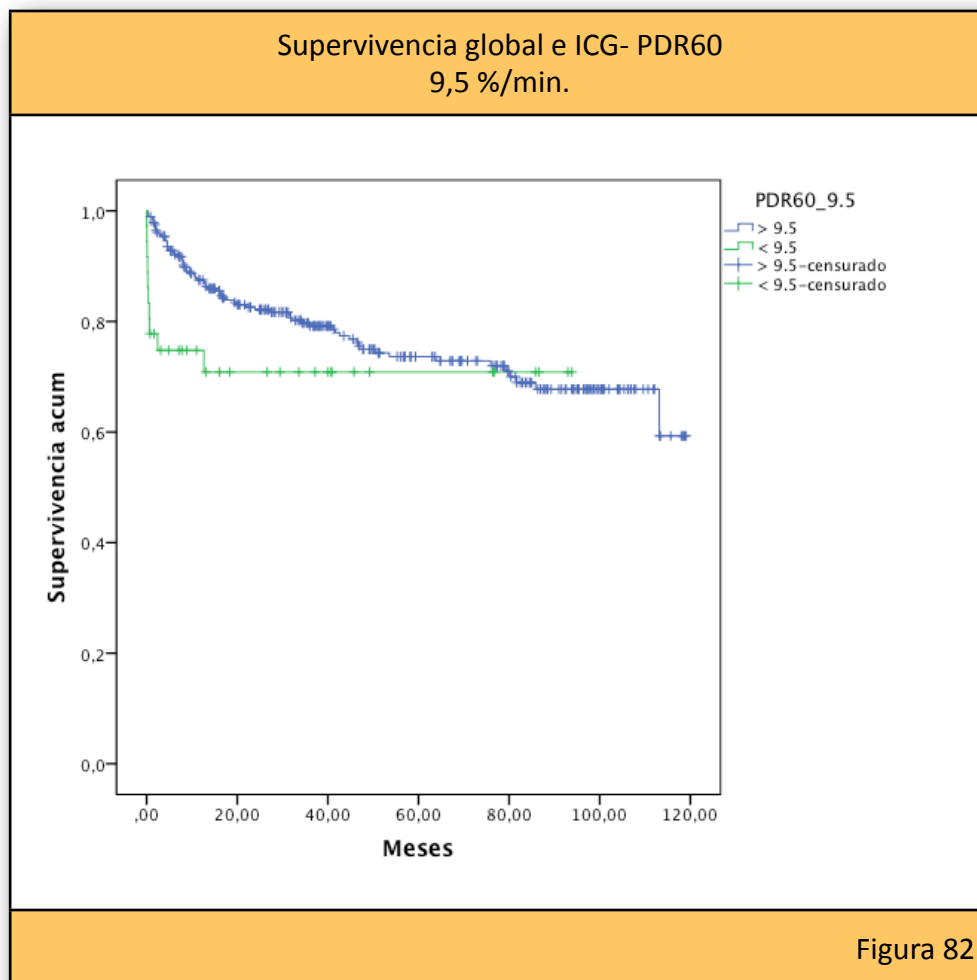
Supervivencia de los grados de función I-II-III frente a IV

Comparando las curvas de supervivencia de los grados I, II y III agrupados frente a la de los pacientes con función grado IV, se observa que los pacientes con función grado IV presentan una menor supervivencia global que el grupo I-II-III, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0005$) (**ANEXO V: Figura 2**).

9.2.8.2.- VALOR DE ICG-PDR Y SUPERVIVENCIA

A) ICG-PDR60

Los valores promedios de ICG-PDR intraoperatorios de los pacientes que fallecieron fueron de 18,6 %/min. frente a 18,2 %/min. de los que no fallecieron, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p= 0,915$. En el análisis por grados de disfunción, los pacientes que tuvieron peor grado de función (IV) y murieron, tuvieron un valor medio de ICG-PDR intraoperatorio de 9,5 %/min. frente a 12,2 %/min. de los que no murieron. La comparación de las curvas de supervivencia de los pacientes con disfunción grado IV e ICG-PDR intraoperatorio de 9,5 %/min. no estableció diferencias significativas con un valor de $p= 0,102$ (Figura 82).



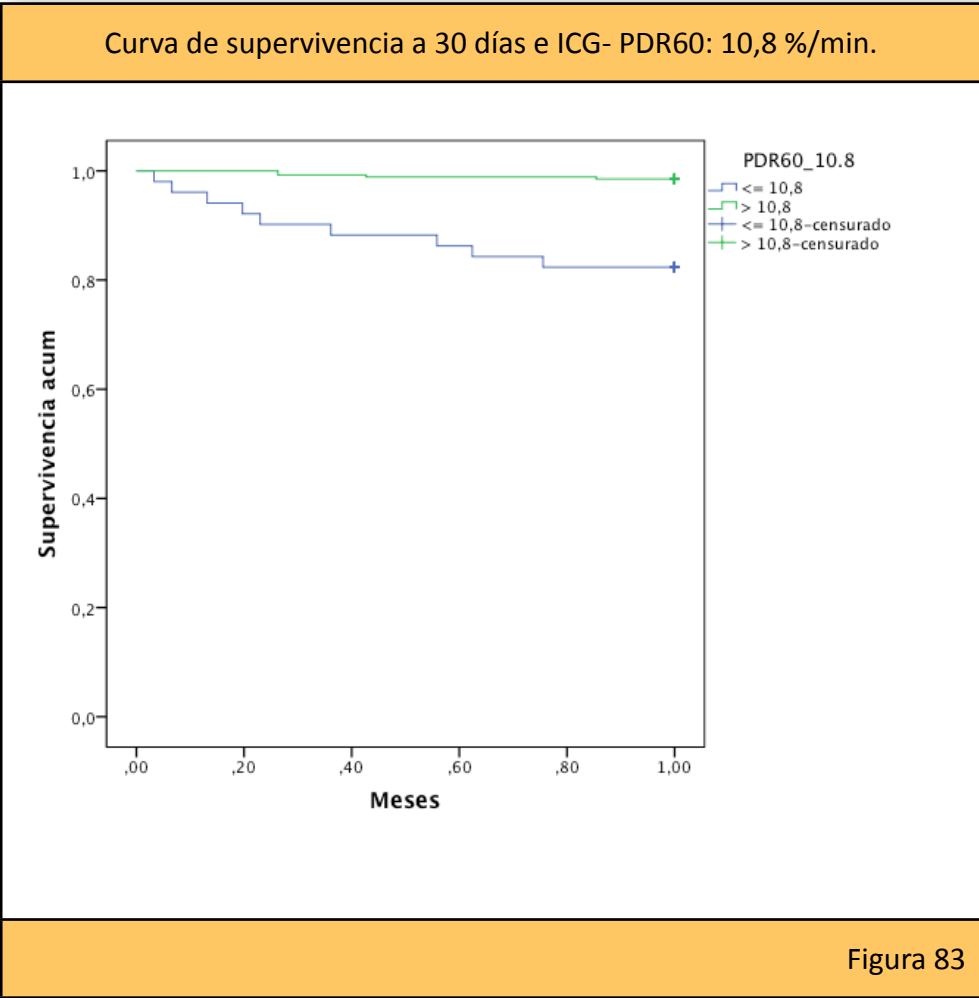
Supervivencia global con ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

La supervivencia media entre los que tuvieron un ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. fue de 90,2 meses y la del grupo de menos de 10,8 %/min., de 70,9 meses (**Tabla 18**). El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativa con una $p=0,110$ (**ANEXO V: Figura 3**). El análisis por el método de Breslow ofrece una $p=0,024$ por lo que existen diferencias estadísticamente significativas previas al momento de cruce de las curvas. El análisis de las curvas de supervivencias a los 30 días de los pacientes con ICG-PDR60 mayor y menor

de 10,8 %/min., mediante el método de Log Rank, demostró diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p=0,000$ (**FIGURA 83**).

Probabilidad de muerte con ICG-PDR60			
ICG-PDR60	12 meses	24 meses	60 meses
< 10,8 %/min.	24%	27%	35%
> 10,8 %/min.	12%	18%	26%

Tabla 18



Supervivencia por grados de función con ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

Función grado I

De los 86 pacientes que tuvieron función grado I, 75 tuvieron un valor de ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. y 11 inferior a 10,8 %/min. La supervivencia media entre los que tuvieron un ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. fue de 86,1 meses y la del grupo de menos de 10,8 %/min., 80,36 meses (**ANEXO V: Figura 4**). El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativa con una $p= 0,539$ (**Tabla 19**).

Función grado II

De los 159 pacientes que tuvieron función grado II, 142 tuvieron un valor de ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. y 17 inferior a 10,8 %/min. La supervivencia media entre los que tuvieron un ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. fue de 90,27 meses y la del grupo de menos de 10,8 %/min. de 80,37 meses. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativa con una $p= 0,209$ (**ANEXO V: Figura 5**).

Función grado III

De los 51 pacientes que tuvieron función grado III, 41 tuvieron un valor de ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. y 10 lo tuvieron inferior a 10,8 %/min. La supervivencia media entre los que tuvieron un ICG-PDR60 mayor de 10,8

%/min. fue de 97,70 meses y la del grupo de menos de 10,8 %/min. de 65,29 meses. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativa con una $p= 0,084$. El análisis por el método de Breslow obtiene un valor de $p= 0,023$ demostrando que existen diferencias significativas previas al momento de cruce de las curvas, con una supervivencia menor en los pacientes con valor de ICG-PDR60 inferior a 10,8 %/min. (**ANEXO V: Figura 6**).

Función grado IV

De los 23 pacientes que tuvieron función grado IV, 10 con un valor de ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. y 13 con valor inferior a 10,8 %/min. La supervivencia media entre los que tuvieron un ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. fue de 75,06 meses y la del grupo de menos de 10,8 %/min. de 28,9 meses. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativa con una $p= 0,058$. El análisis por el método de Breslow ofrece una $p=0,037$, existiendo diferencias significativas en las primeras fases de las curvas (**Figura 84**).

Curva de supervivencia en el grado IV e ICG- PDR60
10,8 %/min.

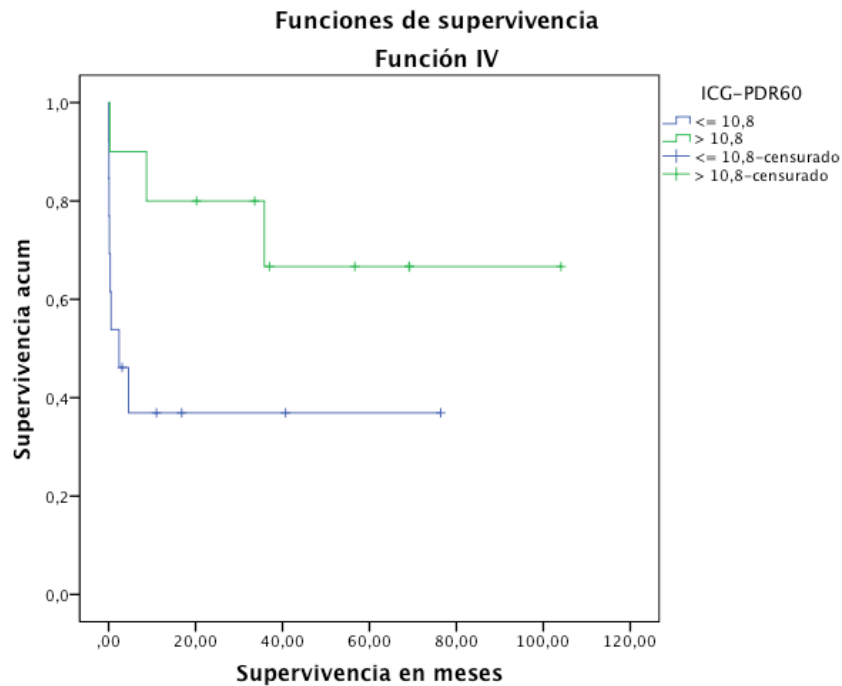


Figura 84

Probabilidad de muerte por grado de disfunción e ICG-PDR60
10,8 %/min.

GRUPO FUNCIONAL	12 meses		24 meses		60 meses	
	> 10,8	< 10,8	> 10,8	< 10,8	> 10,8	< 10,8
I-II-III	12%	9%	18%	12%	25%	23%
IV	20%	67%	20%	67%	32%	67%

Tabla 19

El análisis de supervivencia a los 30 días, considerando el valor de ICG-PDR60 de 10,8 %/min. y categorizando por grado de función, ofreció

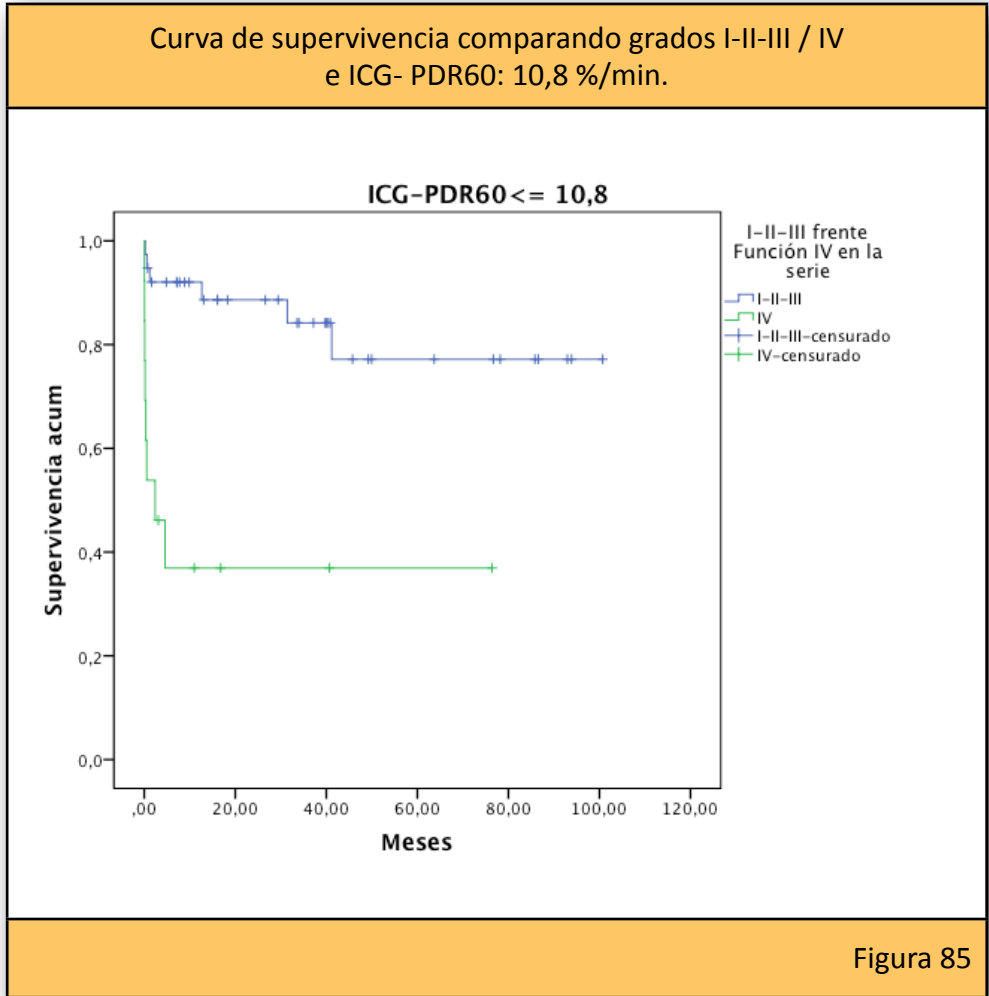
diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes con función grado III, con un valor de $p=0,003$ y cierta tendencia en el grupo IV, sin llegar a la significación estadística, con un valor de $p=0,067$ (**ANEXO V: Figura 7-10**).

Supervivencia del grupo con función I-II-III frente a IV

Agrupando los grupos de función I, II y III, de los 296 casos, 258 tuvieron un valor de ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. y 38, inferior a 10,8 %/min. Los 23 casos restantes presentaron función IV, 10 con un valor de ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. y 13, con valor inferior a 10,8 %/min.

La supervivencia media entre los que tuvieron un ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. fue de 90,5 meses en los grupos I-II-III y de 75,06 meses en el grupo IV. La supervivencia media entre los que tuvieron un ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. fue de 82,5 meses en los grupos I-II-III y de 28,9 meses en el grupo IV.

El análisis comparativo, mediante el método Log Rank, de las curvas de los grupos de función I-II-III frente al IV, no ofreció diferencias estadísticamente significativas cuando el valor del ICG-PDR60 era mayor de 10,8 %/min., con un valor de $p=0,630$ y un nivel de significación de 0,05. Sin embargo, cuando el valor de ICG-PDR60 era inferior a 10,8 %/min. se obtuvo un valor de $p=0,000$, existiendo diferencias estadísticamente significativas (**Figura 85; ANEXO V: Figura 11**).



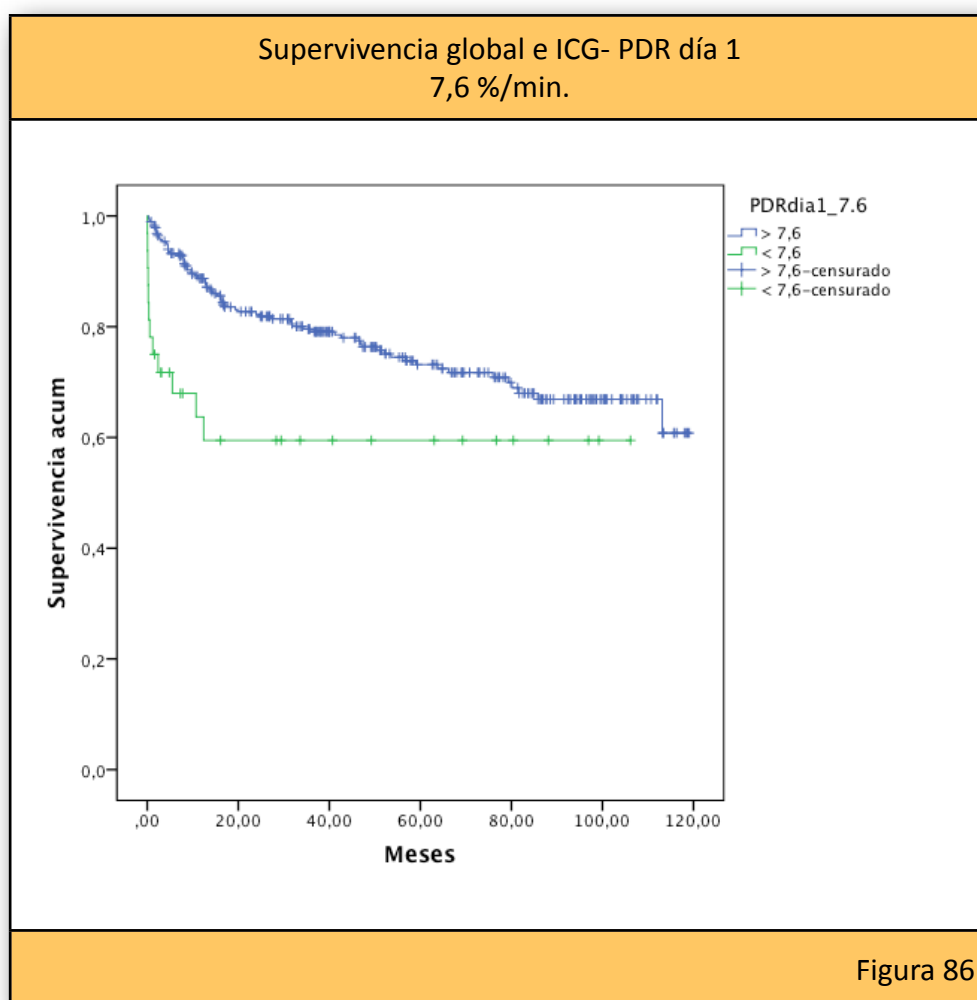
B) ICG-PDRdía1

Los valores promedios de ICG-PDR a las 24 horas de los pacientes que fallecieron fueron de 17,40 %/min. frente a 17,8 %/min. de los que se mantienen con vida, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos, con un valor de $p=0,634$.

En los casos de disfunción grado IV, el valor medio de ICG-PDR a las 24 horas de los que murieron, fue de 7,6 %/min. frente a 10 %/min. de los que no murieron. La comparación de las curvas de supervivencia de los

pacientes con disfunción grado IV e ICG-PDR a las 24 horas de 7,6 %/min.

encontró diferencias significativas con un valor de $p=0,005$ (**Figura 86**).



Supervivencia global con ICG-PDR día de 10%/min.

263 pacientes tuvieron un ICG-PDR día 1 mayor de 10 %/min. y 54, inferior a 10 %/min. La supervivencia media entre los que lo tuvieron mayor de 10 %/min. fue de 90,4 meses y la del grupo de menos de 10 %/min. fue de 71,7 meses (**Tabla 20**).

Probabilidad de muerte / ICG-PDRdía1 de 10 %/min.			
ICG-PDRdía1	12 meses	24 meses	60 meses
< 10 %/min.	24%	33%	44%
> 10 %/min.	12%	18%	27%
Tabla 20			

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank ofreció diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p=0,015$ (**ANEXO V: Figura 12**).

El análisis de las curvas de supervivencia a los 30 días de los grupos con ICG-PDRdía1 en el límite de 10 %/min. demuestra diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p=0,000$ (**ANEXO V, Figura 13**).

Supervivencia por grados de función con ICG-PDRdía1 de 10%/min.

Función grado I

De los 87 pacientes que tuvieron función grado I, 80 fueron con un valor de ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. y 7 lo tuvieron inferior a 10 %/min. La supervivencia media entre los que tuvieron un ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. fue de 85,73 meses y la del grupo de menos de 10 %/min. fue de 77,6 meses. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log

Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativa con una $p= 0,583$ (**Tabla 21; ANEXO V: Figura 14**).

Función grado II

De los 152 pacientes que tuvieron función grado II, 134 con un valor de ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. y 18 con valor inferior a 10 %/min. La supervivencia media entre los que tuvieron un ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. fue de 92,03 meses y la del grupo de menos de 10 %/min. fue de 87,9 meses. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p= 0,583$ (**ANEXO V: Figura 15**).

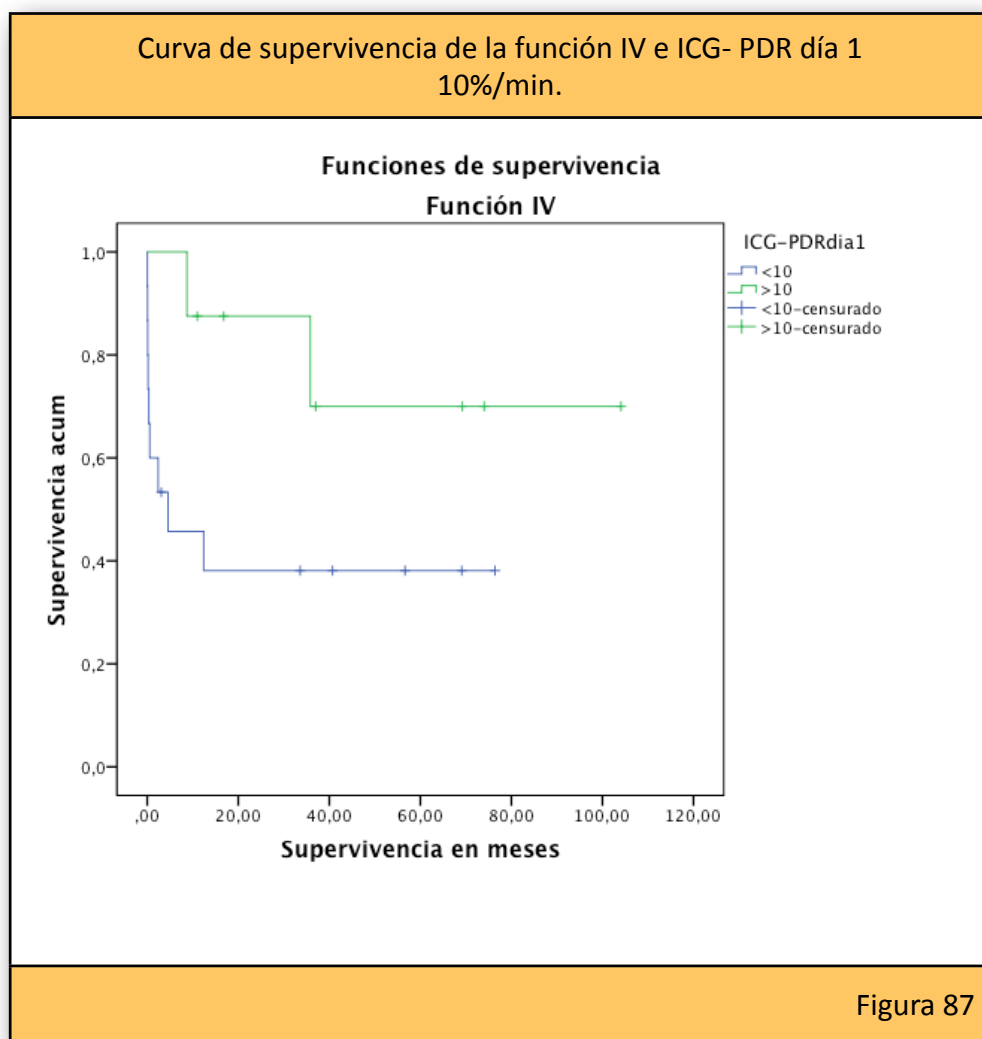
Función grado III

De los 55 pacientes que tuvieron función grado III, 41 con un valor de ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. y 14 con valor inferior a 10 %/min. La supervivencia media entre los que tuvieron un ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. fue de 91,5 meses y la del grupo de menos de 10 %/min. fue de 60,7 meses. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p= 0,115$ (**ANEXO V: Figura 16**).

Función grado IV

De los 23 pacientes que tuvieron función grado IV, 8 con un valor de ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. y 15 con valor inferior a 10 %/min. La

supervivencia media entre los que tuvieron un ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. fue de 80,21 meses y la del grupo de menos de 10 %/min. fue de 30,65 meses. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p= 0,067$. El análisis por el método de Breslow ofrece una $p= 0,038$ encontrando diferencias significativas al comienzo de las curvas (**Figura 87**).



Probabilidad de muerte por grado de función e ICG-PDR día 1 10 %/min.						
GRUPO FUNCIONAL	12 meses		24 meses		60 meses	
	> 10	< 10	> 10	< 10	> 10	< 10
I-II-III	12%	11%	16%	11%	25%	8%
IV	13%	55%	23%	63%	31%	63%
Tabla 21						

El análisis de las curvas de supervivencia a 30 días, de los pacientes con ICG-PDRdía1 dicotomizados en 10 %/min. y por grado de función, demuestra diferencias estadísticamente significativas en el grupo de función grado IV con un valor de $p=0,048$ (**ANEXO V: Figura 17-20**).

Supervivencia del grupo con función I-II-III frente a IV

Agrupando los grupos de función I, II y III fueron 255 casos con un valor de ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. y 39 con un valor inferior a 10 %/min. Del grupo con función grado IV, 8 fueron con un valor de ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. y 15 con valor inferior a 10%/min.

La supervivencia media entre los que tuvieron un ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. fue de 90,49 meses en los grupos I-II-III y de 80,21 meses en el grupo IV. La supervivencia media entre los que tuvieron un ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. fue de 82,08 meses en los grupos I-II-III y de 30,65 meses en el grupo IV.

El análisis comparativo, mediante el método Log Rank, de las curvas de los grupos de función I-II-III frente al IV, no ofreció diferencias estadísticamente significativas cuando el valor del ICG-PDR_{día1} era mayor de 10 %/min., con un valor de $p= 0,930$ y un nivel de significación de 0,05. Sin embargo, cuando el valor de ICG-PDR₆₀ era inferior a 10,8 %/min., el valor de $p= 0,002$, existiendo diferencias estadísticamente significativas (**ANEXO V: Figura 21-22**).

9.2.8.3.- FLUJOS VASCULARES Y SUPERVIVENCIA

A) FLUJOS ARTERIALES

Supervivencia global y flujo arterial-180 ml/min.

36 pacientes tuvieron flujos arteriales superiores a 180 ml/min. y 114 lo tuvieron inferiores. La supervivencia media entre los que tuvieron flujos arteriales superiores a 180 ml/min. fue de 36,7 meses y la del grupo de menos de 180 ml/min. fue de 73,5 meses (**Tabla 22**).

Probabilidad de muerte / flujo arterial de 180 ml/min.			
Flujo arterial	12 meses	24 meses	60 meses
< 180 ml/min.	8%	20%	30%
> 180 ml/min.	6%	12%	-%

Tabla 22

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativa con un valor de $p= 0,388$ (**ANEXO V: Figura 23**).

El análisis de supervivencia a los 30 días, tampoco demostró diferencias estadísticamente significativas en relación a un flujo arterial dicotomizado en 180 ml/min. con un valor de $p= 0,328$ (**ANEXO V: Figura 24**).

Supervivencia por grados de función con flujo arterial de 180 ml/min.

Función grado I

De los 33 pacientes con función grado I, 3 tuvieron un flujo arterial intraoperatorio superior a 180 ml/min. y 30, inferior a 180 ml/min. (**ANEXO V: Figura 25**). El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,000$.

Función grado II

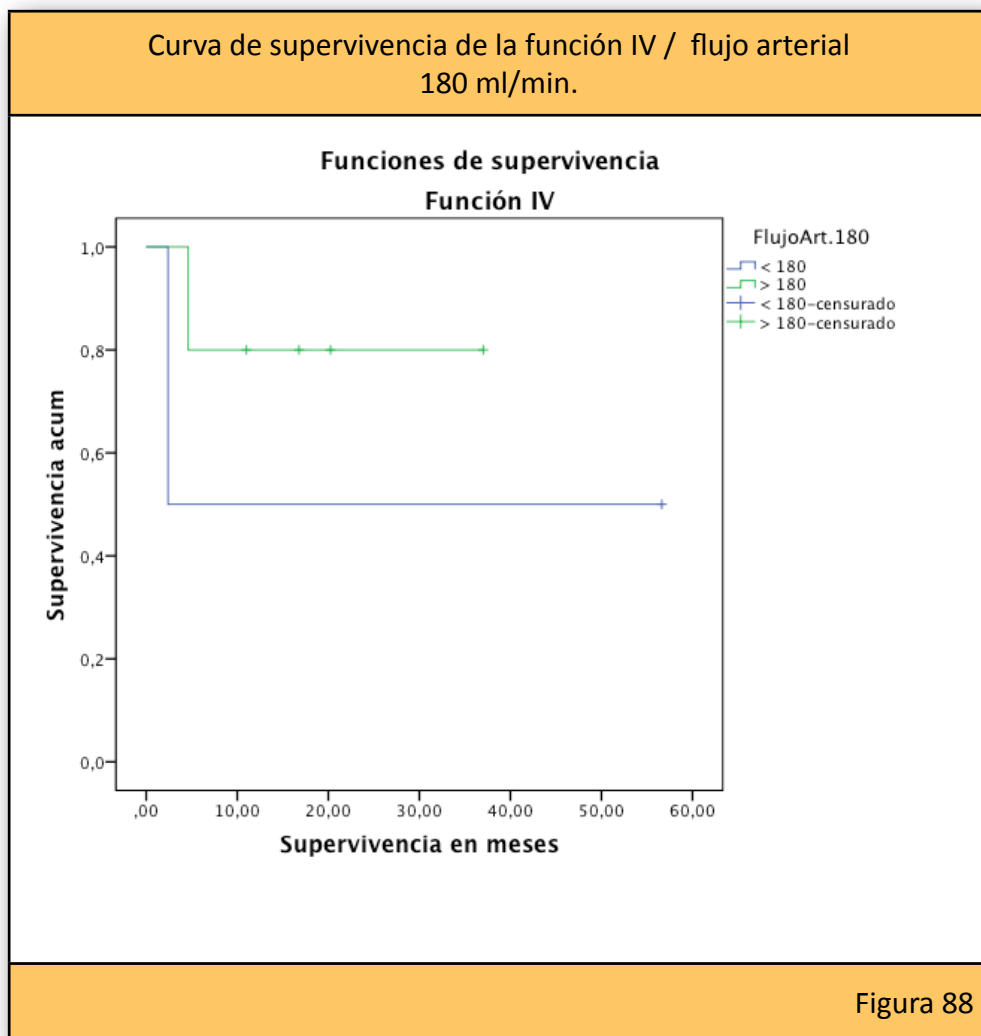
De los 87 pacientes que tuvieron función grado II, 19 con flujo arterial intraoperatorio mayor de 180 ml/min. y 68 con flujo arterial intraoperatorio inferior a 180 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,061$ (**ANEXO V: Figura 26**).

Función grado III

De los 23 pacientes que tuvieron función grado III, 9 con un flujo arterial intraoperatorio mayor de 180 ml/min. y 14 con un flujo arterial intraoperatorio inferior a 180 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,423$ (**ANEXO V: Figura 27**).

Función grado IV

De los 7 pacientes que tuvieron función grado IV, 5 con flujo arterial intraoperatorio mayor de 180 ml/min. y 2 con flujo arterial intraoperatorio inferior a 180 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,350$ (**Figura 88**).



Supervivencia del grupo con función I-II-III frente a IV con un flujo arterial de 180 ml/min.

De los 143 casos de función grado I-III, 31 tuvieron un flujo arterial intraoperatorio superior a 180 ml/min. y 112, un flujo inferior a 180 ml/min. Los 7 pacientes con función grado IV tuvieron un flujo arterial intraoperatorio mayor de 180 ml/min. en 5 casos y 2, lo tuvieron inferior a 180 ml/min. El análisis comparativo mediante el método Log Rank de las curvas de los grupos I-II-III y IV con flujo arterial superior a 180 ml/min. no ofreció diferencias estadísticamente significativa con una $p= 0,361$.

El análisis comparativo mediante el método Log Rank de las curvas de los grupos I-II-III y IV con flujo arterial inferior a 180 ml/min. tampoco ofreció diferencias estadísticamente significativa con un valor de $p= 0,207$ aunque en el test de Breslow sí se alcanza significación estadística con una $p= 0,049$ (**ANEXO V: Figura 28-29**).

Supervivencia global con flujo arterial-125 ml/min.

Tuvimos 132 pacientes con flujos arteriales superiores a 125 ml/min. y 18 con flujos inferiores. La supervivencia media entre los que tuvieron flujos arteriales superiores a 125 ml/min. fue de 74,01 meses y la del grupo de menos de 125 ml/min. fue de 32,35 meses (**Tabla 23**).

Probabilidad de muerte y flujo arterial de 125 ml/min.			
Flujo arterial	12 meses	24 meses	60 meses
< 125 ml/min.	7%	21%	100%
> 125 ml/min.	8%	18%	28%

Tabla 23

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativa con una $p=0,919$ (**ANEXO V: Figura 30**)

El análisis de supervivencia a los 30 días, no demostró diferencias significativas en los pacientes con flujo superior e inferior a 125 ml/min. con un valor de $p=0,521$ (**ANEXO V: Figura 31**).

Supervivencia por grados de función con flujo arterial de 125 ml/min.

Función grado I

De los 33 pacientes con función grado I, 30 tuvieron un flujo arterial intraoperatorio superior a 125 ml/min. y 3, inferior a 125 ml/min. (**ANEXO V: Figura 32**). El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,000$.

Función grado II

Un total de 87 pacientes tuvieron una función grado II, 80 con flujo arterial intraoperatorio mayor de 125 ml/min. y 7 con flujo arterial intraoperatorio inferior a 125 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,400$ (**ANEXO V: Figura 33**).

Función grado III

De los 23 pacientes que tuvieron función grado III, 19 con un flujo arterial intraoperatorio mayor de 125 ml/min. y 4 con un flujo arterial intraoperatorio inferior a 125 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,646$ (**ANEXO V: Figura 34**).

Función grado IV

7 pacientes tuvieron una función grado IV, 3 con flujo arterial intraoperatorio mayor de 125 ml/min. y 4 con flujo arterial intraoperatorio inferior a 125 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,070$ (**Figura 89**).

Curva de supervivencia de la función IV / flujo arterial
125 ml/min.

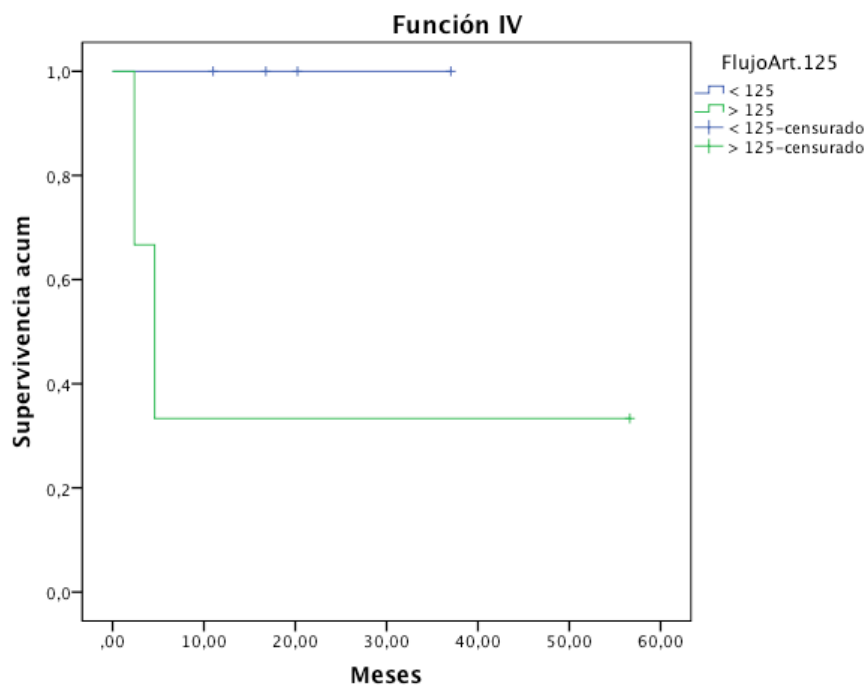


Figura 89

Supervivencia del grupo con función I-II-III frente a IV y flujo arterial
hepático de 125 ml/min.

De los 143 casos de función grado I-III, 129 tuvieron un flujo arterial intraoperatorio superior a 125 ml/min. y 14, un flujo inferior a 125 ml/min. Los 7 con función grado IV tuvieron un flujo arterial intraoperatorio mayor de 125 ml/min. en 3 casos y 4, lo tuvieron inferior a 125 ml/min.

El análisis comparativo mediante el método Log Rank de las curvas de los grupos I-II-III y IV con flujos arteriales superiores a 125 ml./min . ofreció diferencias estadísticamente significativa con una $p= 0,003$.

El análisis comparativo mediante el método Log Rank de las curvas de los grupos I-II-III y IV con flujos arteriales inferiores a 125 ml./min . no ofreció diferencias estadísticamente significativa con una $p= 0,317$ (**ANEXO V: Figura 35-36**).

B) FLUJO PORTAL

Supervivencia global con flujo portal de 1.400 ml/min.

Un total de 79 pacientes tuvieron flujos portales superiores a 1.400 ml/min. y 71 lo tuvieron inferiores. La supervivencia media entre los que tuvieron flujos portales superiores a 1.400 ml/min fue de 54,51 meses y la del grupo de menos de 1.400 ml/min fue de 73,49 meses.

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,518$ (**ANEXO V: Figura 37**). La comparación mediante el test de Breslow tampoco encontró diferencias estadísticas con una $p=0,539$.

El análisis de supervivencia a los 30 días de los grupos con flujos portales superiores e inferiores a 1.400 ml/min. no demostró diferencias

estadísticamente significativas con un valor de $p=0,625$ (**ANEXO V: Figura 38**).

Supervivencia por grados de función con flujo portal-1.400 ml/min

Función grado I

De los 33 que tuvieron función grado I, 21 fueron con flujo portal intraoperatorio mayor de 1.400 ml/min. y 12 con un flujo portal intraoperatorio inferior a 1.400 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,213$ (**ANEXO V: Figura 39**).

Función grado II

De los 87 que tuvieron función grado II, 48 fueron con flujo portal intraoperatorio mayor de 1.400 ml/min. y 39, con flujo portal intraoperatorio inferior a 1.400 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,383$ (**ANEXO V: Figura 40**).

Función grado III

Ocho de los 23 que tuvieron función grado III fueron con flujo portal intraoperatorio mayor de 1.400 ml/min. y 15 con un flujo portal intraoperatorio inferior a 1.400 ml/min. El análisis comparativo de las

curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,171$ (**ANEXO V: Figura 41**).

Función grado IV

Siete tuvieron función grado IV, 2 con un flujo portal intraoperatorio mayor de 1.400 ml/min. y 5 con un flujo portal intraoperatorio inferior a 1.400 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,560$ (**ANEXO V: Figura 42**).

Supervivencia del grupo con función I-II-III frente a IV y flujo portal de 1.400 ml/min.

Agrupando los grupos de función I, II y III, de los 143 casos, 77 tuvieron un flujo portal intraoperatorio mayor de 1.400 ml/min. y 66 lo tuvieron inferior. De los 7 casos con función grado IV, 2 fueron con un flujo portal intraoperatorio mayor de 1.400 ml/min. y 5 con un flujo portal intraoperatorio menor de 1.400 ml/min.

La supervivencia media entre los que tuvieron un flujo portal intraoperatorio mayor de 1.400 ml/min. fue de 55,15 meses en los grupos I-II-III y de 7,80 meses en el grupo IV. La supervivencia media entre los que tuvieron un flujo portal intraoperatorio menor de 1.400 ml/min. fue de 73,10 meses en los grupos I-II-III y 45,79 meses en el grupo IV.

El análisis comparativo mediante el método Log Rank de las curvas de los grupos I-II-III y IV con flujos portales inferiores a 1.400 ml/min., no encontró diferencias con un valor de $p=0,998$.

El análisis comparativo de las curvas de los grupos I-II-III y IV con flujo portal superior a 1.400 ml/min ofreció diferencias estadísticamente significativa con una $p=0,012$ (**ANEXO V: Figura 43-44**).

Supervivencia global y flujo portal de 1.200 ml/min.

102 pacientes tuvieron flujos portales superiores a 1.200 ml/min. y 48 lo tuvieron inferiores. La supervivencia media de los que tuvieron flujos portales superiores a 1.200 ml/min. fue de 57,84 mientras que los que tuvieron flujos portales inferiores a 1.200 ml/min., tuvieron una supervivencia media de 70,98 meses.

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias con un valor de $p=0,167$ (**ANEXO V: Figura 45**).

El análisis de supervivencia a los 30 días de los grupos con flujos portales superiores e inferiores a 1.200 ml/min. no demostró diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p=0,232$ (**ANEXO V: Figura 46**).

Supervivencia por grados de función con flujo portal de 1.200 ml/min

Función grado I

De los 33 que tuvieron función grado I, 26 fueron con flujo portal intraoperatorio mayor de 1.200 ml/min. y 7, con un flujo portal intraoperatorio inferior a 1.200 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,323$ (**ANEXO V: Figura 47**).

Función grado II

De los 87 que tuvieron función grado II, 60 fueron con flujo portal intraoperatorio mayor de 1.400 ml/min. y 27, con flujo portal intraoperatorio inferior a 1.200 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,154$ (**ANEXO V: Figura 48**).

Función grado III

Trece de los 23 que tuvieron función grado III fueron con flujo portal intraoperatorio mayor de 1.200 ml/min. y 10, con un flujo portal intraoperatorio inferior a 1.400 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,380$ (**ANEXO V: Figura 49**).

Función grado IV

Siete tuvieron función grado IV, 3 con un flujo portal intraoperatorio mayor de 1.200 ml/min. y 4, con un flujo portal intraoperatorio inferior a 1.200 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,919$ (**ANEXO V: Figura 50**).

Supervivencia del grupo con función I-II-III frente a IV con flujo portal de 1.200 ml/min.

La supervivencia media entre los que tuvieron flujos portales superiores a 1.200 ml/min fue de 58,14 meses en el grupo I-II-III y de 39,29 en el grupo IV. Dentro de los que tenían un flujo inferior a 1.200 ml/min., la supervivencia media fue de 70,75 meses en el grupo I-II-III y de 28,37 meses en el grupo IV.

El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias entre las curvas de los grupos I-II-III y IV con valores de flujo portal superiores e inferiores a los 1.200 ml/min. con valores de $p=0,241$ y $0,878$ respectivamente (**ANEXO V, Figura 51-52**).

C) FLUJO HEPÁTICO TOTAL

Supervivencia global con flujo hepático total de 1.450 ml/min.

106 pacientes tuvieron un flujo hepático total superior a 1.450 ml/min. y 44 lo tuvieron inferiores a 1.450 ml/min. La supervivencia media entre los que tuvieron un flujo hepático total superior a 1.450 ml/min. fue de 58,19 meses y la del grupo de menos de 1.450 ml/min fue de 68,97 meses. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofrece diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,070$ aunque con el test de Breslow sí se aprecian diferencias significativas con una $p= 0,038$ (**ANEXO V: Figura 53**).

El análisis de supervivencia a los 30 días de los pacientes con flujo hepático total superior e inferior a 1.450 ml/min. no demuestra diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p= 0,230$ (**ANEXO V: Figura 54**).

Supervivencia por grados de función con flujo total de 1.450 ml/min

Función grado I

De los 33 que tuvieron función grado I, 26 con flujo hepático total mayor de 1.450 ml/min. y 7, con flujo hepático total menor de 1.450 ml/min. (**ANEXO V: Figura 55**). El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,019$.

Función grado II

De los 87 que tuvieron función grado II, 64 con flujo hepático total mayor de 1.450 ml/min. y 23, con flujo hepático total menor de 1.450 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,135$ (**ANEXO V: Figura 56**).

Función grado III

De los 23 que tuvieron función grado III, 13 con flujo hepático total mayor de 1.450 ml/min. y 10, con flujo hepático total menor de 1.450 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método LogRank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,380$ (**ANEXO V: Figura 57**).

Función grado IV

De los 7 que tuvieron función grado IV, 3 con flujo hepático total mayor de 1.450 ml/min. y 4, con flujo hepático total menor de 1.450 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p= 0,919$ (**ANEXO V: Figura 58**).

Supervivencia del grupo con función I-II-III frente a IV con flujo hepático total de 1.450 ml/min.

La supervivencia media entre los que tuvieron un flujo hepático total intraoperatorio mayor de 1.450 ml/min. fue de 58,51 meses en los grupos I-II-III y de 39,29 meses en el grupo IV.

La supervivencia media entre los que tuvieron un flujo hepático total intraoperatorio menor de 1.450 ml/min. fue de 68,29 meses en los grupos I-II-III y de 28,37 meses en el grupo IV.

El análisis de las curvas de los grupos I-II-III y IV con un flujo hepático total intraoperatorio mayor de 1.450 ml/min. mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,209$.

El análisis comparativo de las curvas de los grupos I-II-III y IV con un flujo hepático total intraoperatorio mayor de 1.450 ml/min. mediante el método Log Rank no ofreció diferencias estadísticamente significativas con una $p=0,984$ (**ANEXO V: Figura 59-60**).

9.2.8.4.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LOS VALORES DE ICG-PDR Y LOS FLUJOS VASCULARES INTRAOPERATORIOS

A) ICG-PDR60 dicotomizado en 10,8 %/min.

Flujo arterial dicotomizado en 180 ml/min.

La media de supervivencia de los pacientes con ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. y flujo arterial superior a 180 ml/min. fue de 36,9 meses frente a los 49,4 meses de los que tenían ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. y flujo arterial inferior a 180 ml/min. El análisis comparativo de las curvas por el método Log Rank, no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con una $p= 0,445$.

La media de supervivencia de los pacientes con ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. y flujo arterial superior a 180 ml/min. fue de 30,38 meses frente a los 33,02 meses de los que tenían ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. y flujo arterial inferior a 180 ml/min. El análisis comparativo de las curvas por el método Log Rank, no establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con una $p= 0,577$ (**ANEXO V, Figura 61-62**).

El análisis de supervivencia a 30 días no muestra significación estadística en ninguno de los grupos, con un valor de $p= 0,583$ para los pacientes con ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min., y de 0,256 para los grupos con ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. (**ANEXO V, Figura 63-64**).

Flujo arterial dicotomizado en 125 ml/min.

El análisis comparativo mediante Log Rank de las curvas de los pacientes con ICG-PDR60 de más de 10,8 %/min. y con flujos mayores y menores de 125 ml/min. no ofreció diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p= 0,516$. De la misma forma, el análisis de las curvas de los pacientes con ICG-PDR60 de menos de 10,8 %/min. y divididos por flujos arteriales mayores o menores de 125 ml/min., tampoco ofreció diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p= 0,309$ (**ANEXO V: Figura 65-66**).

El análisis de supervivencia a 30 días no muestra significación estadística en ninguno de los grupos, con un valor de $p= 0,724$ para los pacientes con ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. y de 0,433, para los grupos con ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. (**ANEXO V: Figura 67-68**).

Flujo portal dicotomizado en 1.400 ml/min.

La media de supervivencia de los pacientes con ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. y flujo portal superior a 1.400 ml/min. fue de 70,68 meses frente a los 58,54 meses de los que tenían ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. y flujo portal inferior a 1.400 ml/min. El análisis comparativo de las curvas por el método Log Rank, no establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con una $p= 0,144$.

La media de supervivencia de los pacientes con ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. y flujo portal superior a 1.400 ml/min. fue de 36,53 meses frente a los 31,96 meses de los que tenían ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. y flujo portal inferior a 1.300 ml/min. El análisis comparativo de las curvas por el método Log Rank, no establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con una $p=0,387$ (**ANEXO V: Figura 69-70**).

El análisis de supervivencia a 30 días no muestra significación estadística en ninguno de los grupos, con un valor de $p=0,353$ para los pacientes con ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min., y de 0,977 para los grupos con ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. (**ANEXO V: Figura 71-72**).

Flujo portal dicotomizado en 1.200 ml/min.

La media de supervivencia de los pacientes con ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. y flujo portal superior a 1.200 ml/min. fue de 58,00 meses frente a los 69,31 meses de los que tenían ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. y flujo portal inferior a 1.200 ml/min. El análisis comparativo de las curvas por el método Log Rank, no establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con una p de 0,096.

La media de supervivencia de los pacientes con ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. y flujo portal superior a 1.200 ml/min. fue de 32,85 meses frente a los 36,19 meses de los que tenían ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. y flujo portal inferior a 1.200 ml/min. El análisis comparativo de las curvas por el

método Log Rank, no establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con una p de 0,524 (**ANEXO V: Figura 73-74**).

El análisis de supervivencia a 30 días no muestra significación estadística en ninguno de los grupos, con un valor de $p=0,507$ para los pacientes con ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min., y de 0,218 para los grupos con ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. (**ANEXO V: Figura 75-76**)

Flujo hepático total dicotomizado en 1.450 ml/min.

La media de supervivencia de los pacientes con ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. y flujo hepático total superior a 1.450 ml/min. fue de 58,79 meses frente a los 66,98 meses de los que tenían ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min. y flujo hepático total inferior a 1.450 ml/min. El análisis comparativo de las curvas mediante el método Log Rank, establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con una p de 0,032.

La media de supervivencia de los pacientes con ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. y flujo hepático total superior a 1.450 ml/min. fue de 32,85 meses frente a los 36,19 meses de los que tenían ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. y flujo hepático total inferior a 1.450 ml/min. El análisis comparativo de las curvas por el método Log Rank, no establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con una p de 0,524 (**ANEXO V: Figura 77-78**)

El análisis de supervivencia a 30 días no muestra significación estadística en ninguno de los grupos, con un valor de $p=0,535$ para los pacientes con ICG-PDR60 mayor de 10,8 %/min., y de 0,218 para los grupos con ICG-PDR60 menor de 10,8 %/min. (ANEXO V: Figura 79-80)

B) ICG-PDRdía1 dicotomizado en 10 %/min.

Flujo arterial dicotomizado en 180 ml/min.

La media de supervivencia de los pacientes con ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. y flujo arterial superior a 180 ml/min. fue de 36,66 meses frente a los 78,49 meses de los que tenían ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. y flujo arterial inferior a 180 ml/min. El análisis comparativo de las curvas por el método Log Rank, no establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con una p de 0,794.

La media de supervivencia de los pacientes con ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. y flujo arterial superior a 180 ml/min. fue de 26,35 meses frente a los 45,31 meses de los que tenían ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. y flujo arterial inferior a 180 ml/min. El análisis comparativo de las curvas por el método Log Rank, no establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con una p de 0,931 (ANEXO V: Figura 81-82)

El análisis de supervivencia a 30 días no muestra significación estadística en ninguno de los grupos, con un valor de $p=0,575$ para los pacientes con ICG-

PDRdía1 mayor de 10 %/min., y de 0,588 para los grupos con ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. (**ANEXO V: Figura 83-84**).

Flujo arterial dicotomizado en 125 ml/min.

El análisis comparativo mediante Log Rank de las curvas de los pacientes con ICG-PDRdía1 de más de 10 %/min. y con flujos mayores y menores de 125 ml/min. no ofreció diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p = 0,320$. El análisis de las curvas de los pacientes con ICG-PDR60 de menos de 10,8 %/min. y divididos por flujos arteriales mayores o menores de 125 ml/min., tampoco ofreció diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p = 0,429$ (**ANEXO V: Figura 85-86**).

El análisis de supervivencia a 30 días no muestra significación estadística en ninguno de los grupos, con un valor de $p = 0,705$ para los pacientes con ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min., y de 0,691 para los grupos con ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. (**ANEXO V: Figura 87-88**).

Flujo portal dicotomizado en 1.400 ml/min.

La media de supervivencia de los pacientes con ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. y flujo portal superior a 1.400 ml/min. fue de 78,61 meses frente a los 56,62 meses de los que tenían ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. y flujo portal inferior a 1.400 ml/min. El análisis comparativo de las curvas por el método Log Rank, no establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con una p de 0,610.

La media de supervivencia de los pacientes con ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. y flujo portal superior a 1.400 ml/min. fue de 49,66 meses frente a los 26,18 meses de los que tenían ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. y flujo portal inferior a 1.400 ml/min. El análisis comparativo de las curvas por el método Log Rank, no establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con una p de 0,554 (**ANEXO V: Figura 89-90**).

El análisis de supervivencia a 30 días no muestra significación estadística en ninguno de los grupos, con un valor de $p = 0,337$ para los pacientes con ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min., y de 0,361 para los grupos con ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. (**ANEXO V: Figura 91-92**).

Flujo portal dicotomizado en 1.200 ml/min.

La media de supervivencia de los pacientes con ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. y flujo portal superior a 1.200 ml/min. fue de 60,38 meses frente a los 76,99 meses de los que tenían ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. y flujo portal inferior a 1.200 ml/min. El análisis comparativo de las curvas por el método Log Rank, no establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con una p de 0,477.

La media de supervivencia de los pacientes con ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. y flujo portal superior a 1.200 ml/min. fue de 43,40 meses frente a los 36,97 meses de los que tenían ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. y flujo

portal inferior a 1.200 ml/min. El análisis comparativo de las curvas por el método Log Rank, no establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con una p de 0,443 (**ANEXO V: Figura 93-94**).

El análisis de supervivencia a 30 días no muestra significación estadística en ninguno de los grupos, con un valor de $p=0,500$ para los pacientes con ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min., y de 0,375 para los grupos con ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. (**ANEXO V: Figura 95-96**).

Flujo hepático total dicotomizado en 1.450 ml/min.

La media de supervivencia de los pacientes con ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. y flujo hepático total superior a 1.450 ml/min. fue de 61,56 meses frente a los 72,71 meses de los que tenían ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min. y flujo hepático total inferior a 1.450 ml/min. El análisis comparativo de las curvas por el método Log Rank, no establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con una p de 0,136.

La media de supervivencia de los pacientes con ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. y flujo hepático total superior a 1.450 ml/min. fue de 43,40 meses frente a los 36,97 meses de los que tenían ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. y flujo hepático total inferior a 1.450 ml/min. El análisis comparativo de las curvas por el método Log Rank, no establece diferencias estadísticamente significativas entre las curvas con una p de 0,443 (**ANEXO V: Figura 97-98**).

El análisis de supervivencia a 30 días no muestra significación estadística en ninguno de los grupos, con un valor de $p=0,490$ para los pacientes con ICG-PDRdía1 mayor de 10 %/min., y de 0,540 para los grupos con ICG-PDRdía1 menor de 10 %/min. (**ANEXO V: Figura 99-100**).

9.2.8.5.- ANÁLISIS DE MORTALIDAD MEDIANTE UN MODELO DE REGRESIÓN DE COX

Análisis univariante

Las variables estudiada se agruparon en cinco categorías: variables del donante, variables iniciales del receptor, variables del proceso de preservación, datos intraoperatorios y variables postoperatorias. Las numéricas se expresaron como medias, medianas o rangos. Siempre que se cumpliesen los requisitos de normalidad, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, su análisis estadístico se realizó mediante la comparación de medias con el test de la t-Student, considerando significativos los valores de $p < 0,05$ y con un intervalo de confianza del 95%. Las variables categóricas se contrastaron con el test de la X^2 , considerando significativos los valores de $p < 0,05$ y con un intervalo de confianza del 95% (**ANEXO VII**).

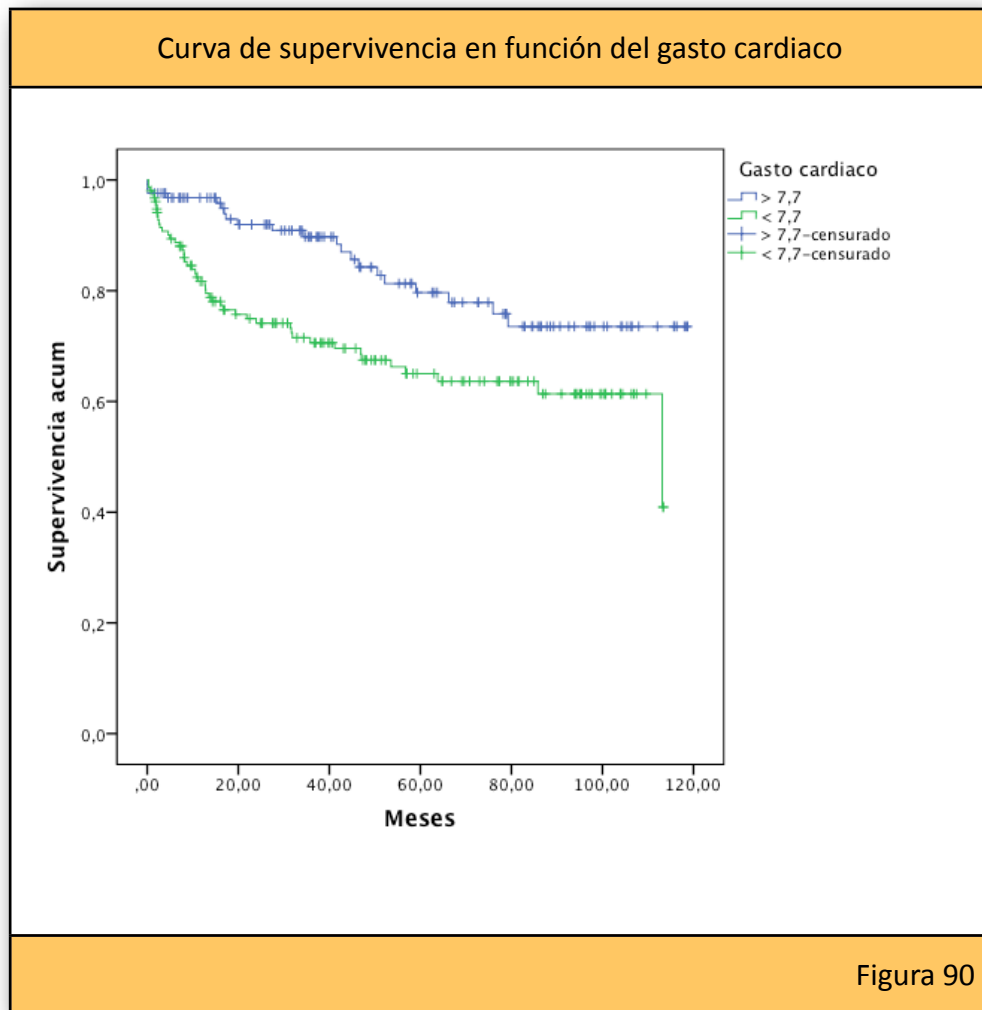
Análisis multivariante

Para el estudio de los factores predictivos de supervivencia a largo plazo, se realizó un análisis de regresión de Cox. La variable dependiente se consideró el estado “muerto” en el momento del corte transversal del estudio. Las variables que se sospechaban como explicativas independientes fueron todas aquellas que resultaron significativas en el análisis univariante. El análisis se realizó mediante el algoritmo “backward” del paquete estadístico del SPSS versión 20 para Macintosh, tras un primer

paso en el que se eliminaron todas las variables que no fueron estadísticamente significativas (**ANEXO III, Tabla 71**).

Tras el análisis estratificado, la mejor combinación de variables predictoras de mortalidad a largo plazo fueron un gasto cardiaco basal del receptor inferior a 7,7 litros/min. ($p=0,015$; $HR=0,857$), la presencia de hipertensión arterial ($p=0,053$; $HR=0,366$) y la insuficiencia renal preoperatoria ($p=0,049$; $HR=1,656$) aunque sólo el gasto cardiaco inferior a 7,7 l/min. y la presencia de insuficiencia renal mantienen la significación estadística mientras que los valores de ICG-PDR y los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios perdieron capacidad de predicción a largo plazo.

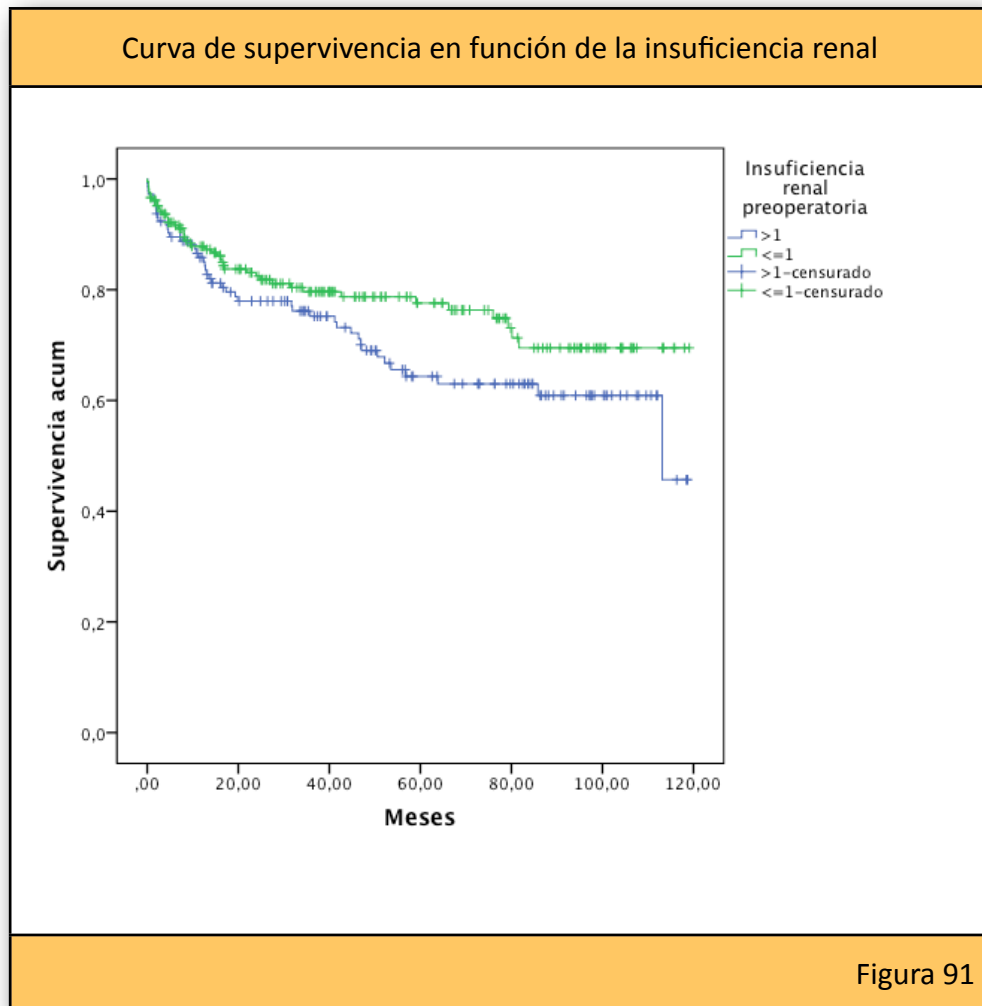
Analizando las tres variables significativas de manera individual vemos que, respecto al gasto cardiaco, la supervivencia media de los pacientes con un gasto inferior a 7,7 l/min. fue de 78 meses frente a los 98 de los que tenían un gasto superior a 7,7 l/min.



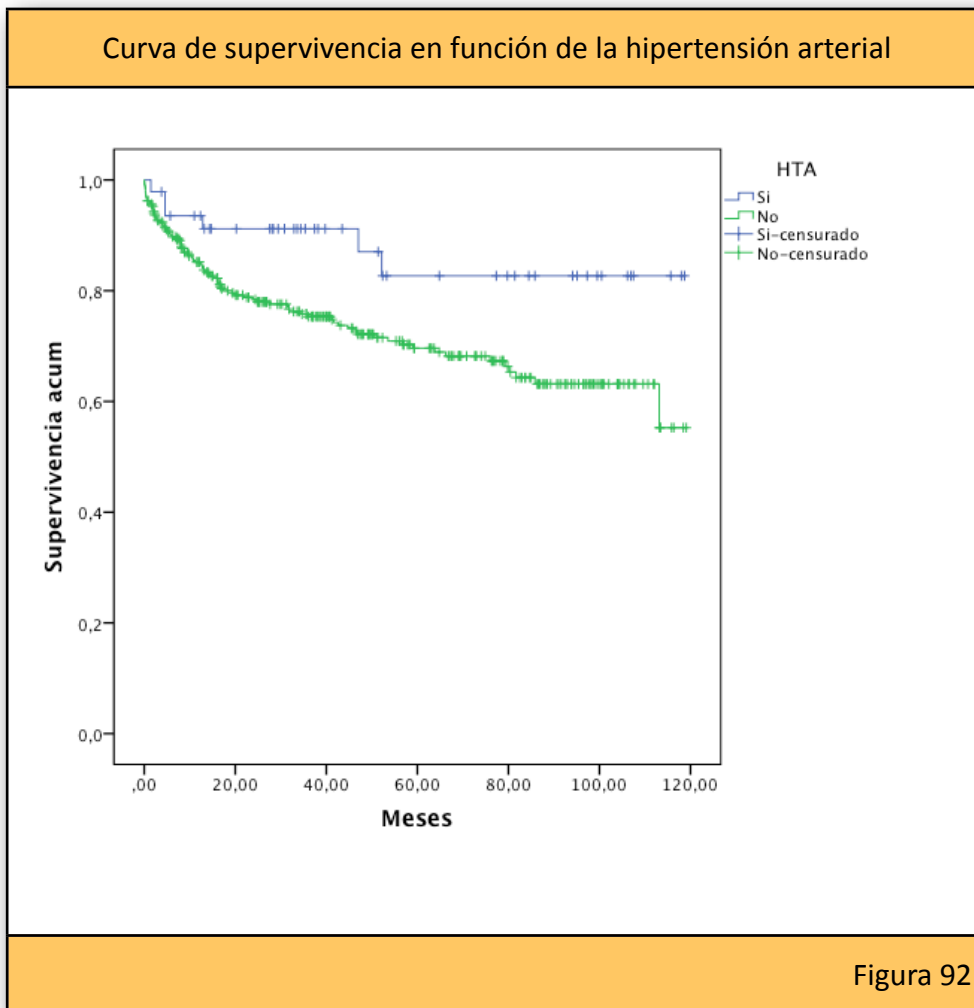
La comparación de las curvas de supervivencia de los pacientes con gasto cardiaco inferior a 7,7 l/min. frente a los que tienen un gasto superior muestra diferencias estadísticamente significativas, con un valor de $p=0,002$ (**Figura 90**).

Respecto a la insuficiencia renal preoperatoria, la supervivencia media de los pacientes con un insuficiencia renal fue de 82 meses frente a los 92 meses de los pacientes que no tenían insuficiencia renal. La comparación

de las curvas de supervivencia no demuestra diferencias estadísticamente significativas, con un valor de $p=0,089$ (**Figura 91**).

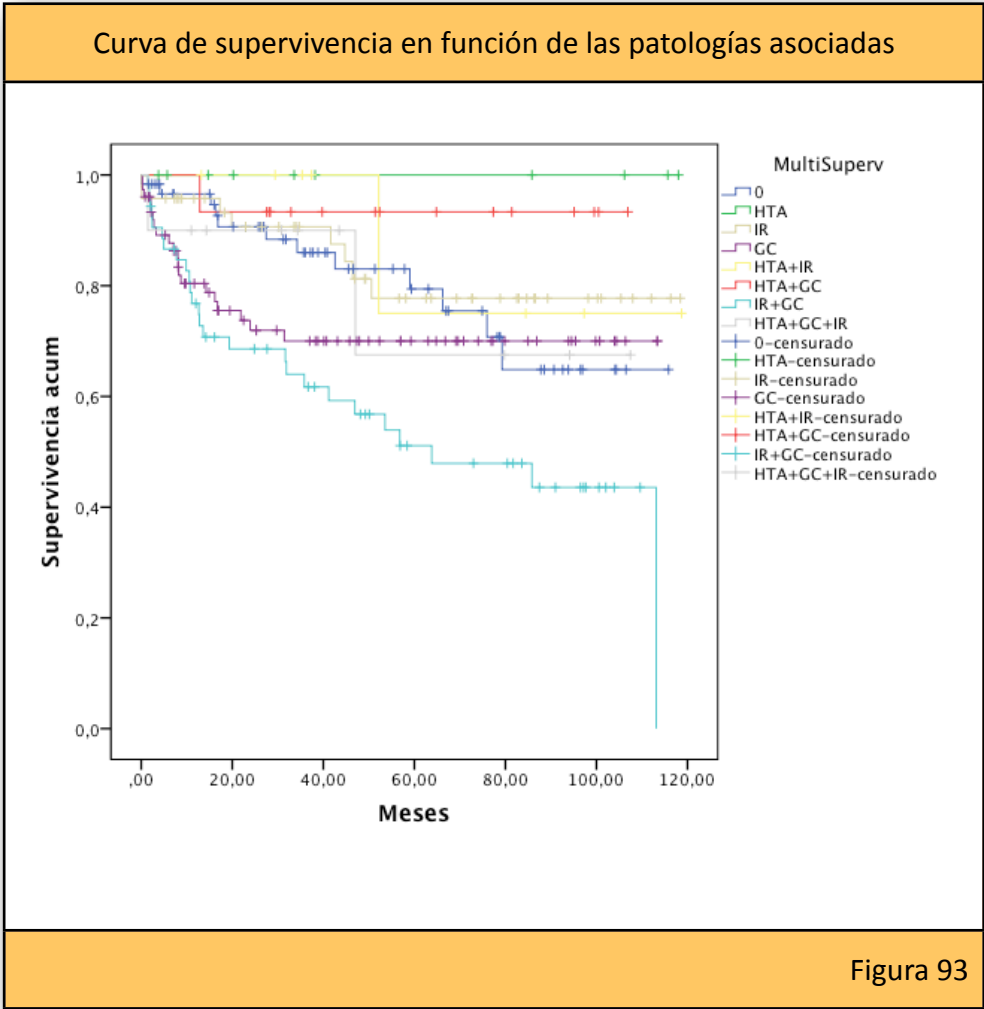


En cuanto a la HTA, la comparación de las curvas de supervivencia demuestra diferencias estadísticamente significativas con un valor de $p=0,028$ y una significación de 0,05 (**Figura 92**).



Agrupando los pacientes en función del número de factores de riesgo, se puede apreciar que la peor supervivencia corresponde a aquellos pacientes que tienen un gasto cardiaco inferior a 7,7 l/min. e insuficiencia renal preoperatoria. La comparación de la curva de supervivencia de este grupo frente a las demás mostraba diferencias estadísticamente significativas con todas las que tenía al menos dos factores de riesgo excepto con las formadas por la hipertensión arterial y gasto cardiaco e hipertensión arterial con insuficiencia renal. La probabilidad de muerte en el grupo de

insuficiencia renal y gasto cardiaco fue del 23%, 32% y 49% al año, 2 años y 5 años respectivamente (**Figura 93**).



9.2.8.5.- ANÁLISIS DE MORTALIDAD PRECOZ (30 DÍAS). REGRESIÓN DE COX

Análisis univariante

El análisis univariante se realizó siguiendo los mismos criterios antes descritos. Las variables estudiadas se agruparon en cinco categorías: variables del donante, variables iniciales del receptor, variables del proceso de preservación, datos intraoperatorios y variables postoperatorias. Las numéricas se expresaron como medias, medianas o rangos. Siempre que se cumpliesen los requisitos de normalidad, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov su análisis estadístico se realizó mediante la comparación de medias por el test de la t-Student, considerando significativos los valores de $p < 0,05$ y con un intervalo de confianza del 95%. Las variables categóricas se contrastaron con el test de la X^2 , considerando significativos los valores de $p < 0,05$ y con un intervalo de confianza del 95% (**ANEXO VIII**).

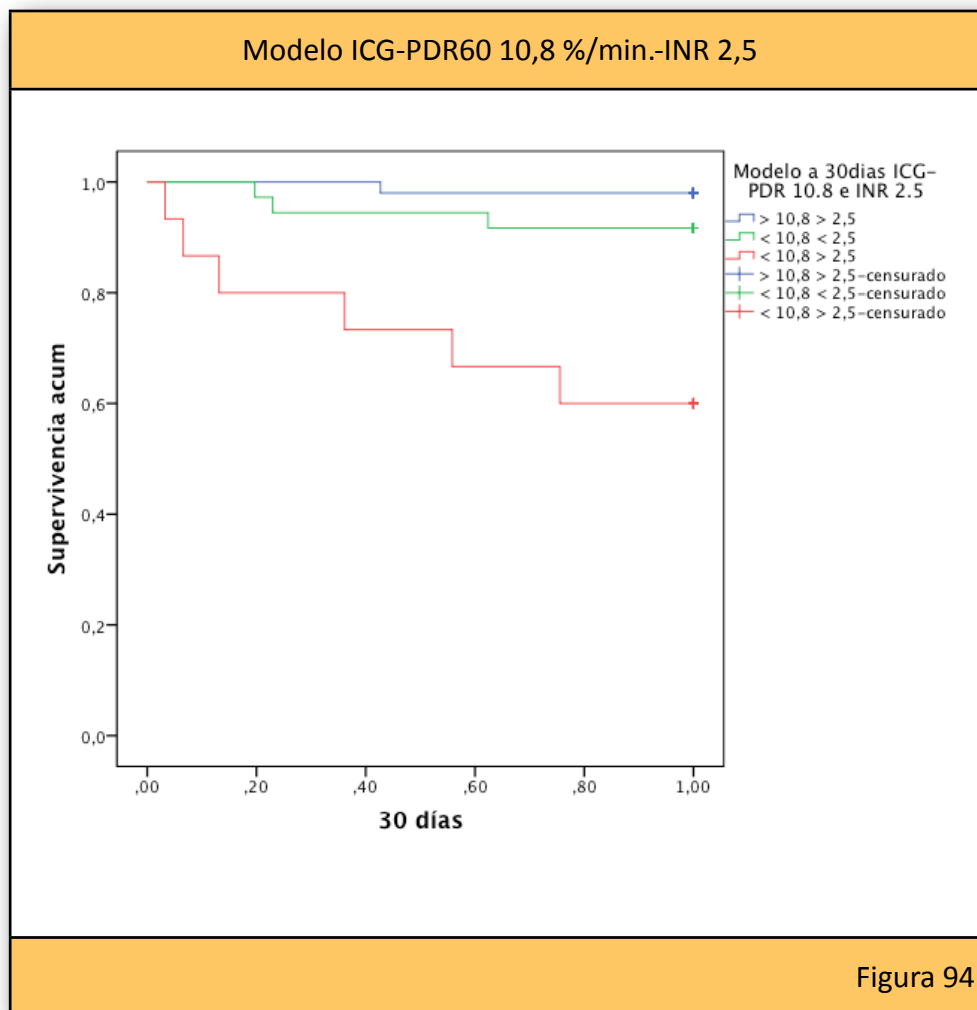
Análisis multivariante

Se ha realizado mediante el método de regresión de Cox, usando como variable dependiente el estado “muerto a 30 días”. Las variables independientes fueron todas aquellas que resultaron significativas en el análisis univariante. El análisis se realizó con el paquete estadístico del programa SPSS versión 20 para Macintosh. Se introdujeron todas las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante

utilizando el algoritmo “introducir” del programa estadístico. En este primer paso se eliminaron las variables cuyo error estándar de la media fuese muy elevado en comparación con las demás. El análisis se completó mediante el algoritmo “backward” del paquete estadístico del SPSS. Se construyeron varios modelos en base al valor de aclaramiento de verde de indocianina utilizado.

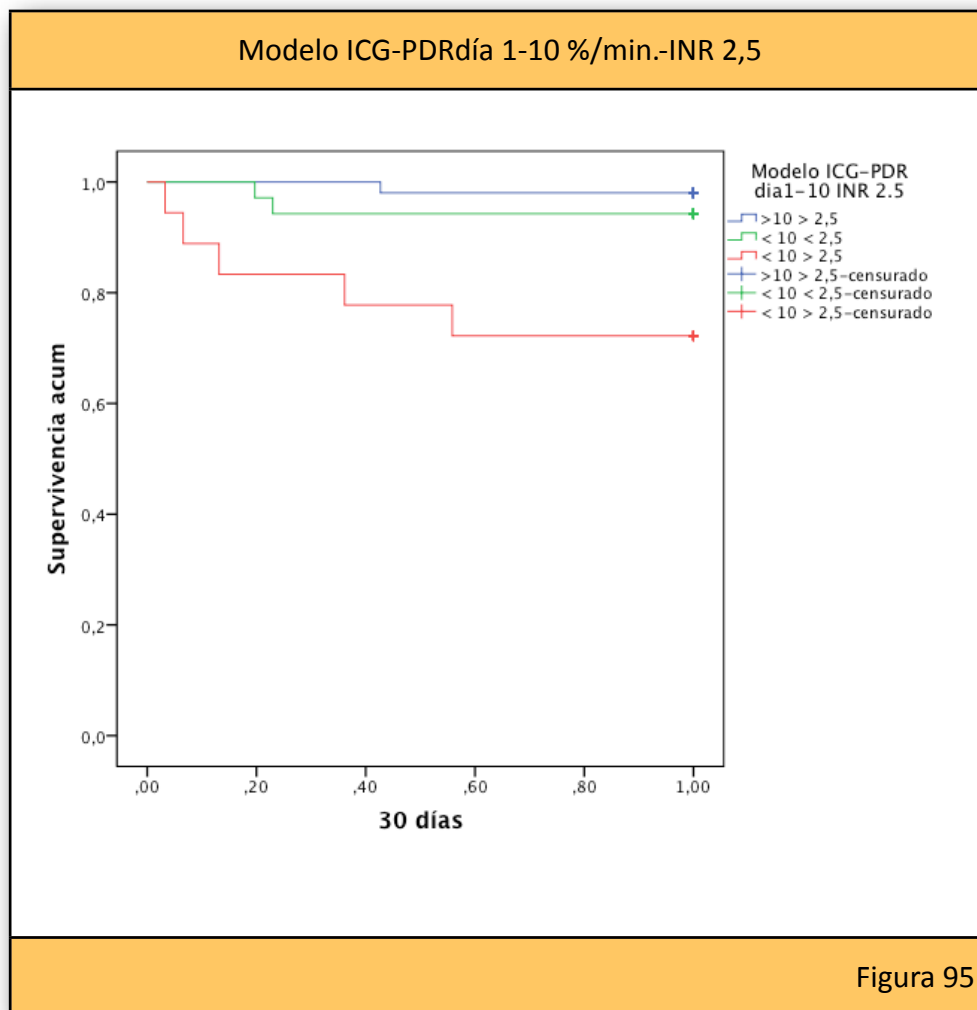
Valores de ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

Las dos variables que quedaron en el modelo final fueron el aclaramiento de verde de indocianina intraoperatorio de 10,8 %/min. y un valor de INR en el primer día de postoperatorio con un valor superior a 2,5, manteniendo su significación estadística. Con este modelo la probabilidad de muerte es del 40% al mes en el grupo con ICG-PDR intraoperatorio menor de 10,8 %/min. e INR en el primer día de postoperatorio superior a 2,5 (**Figura 94; ANEXO III, Tabla 72-73**).



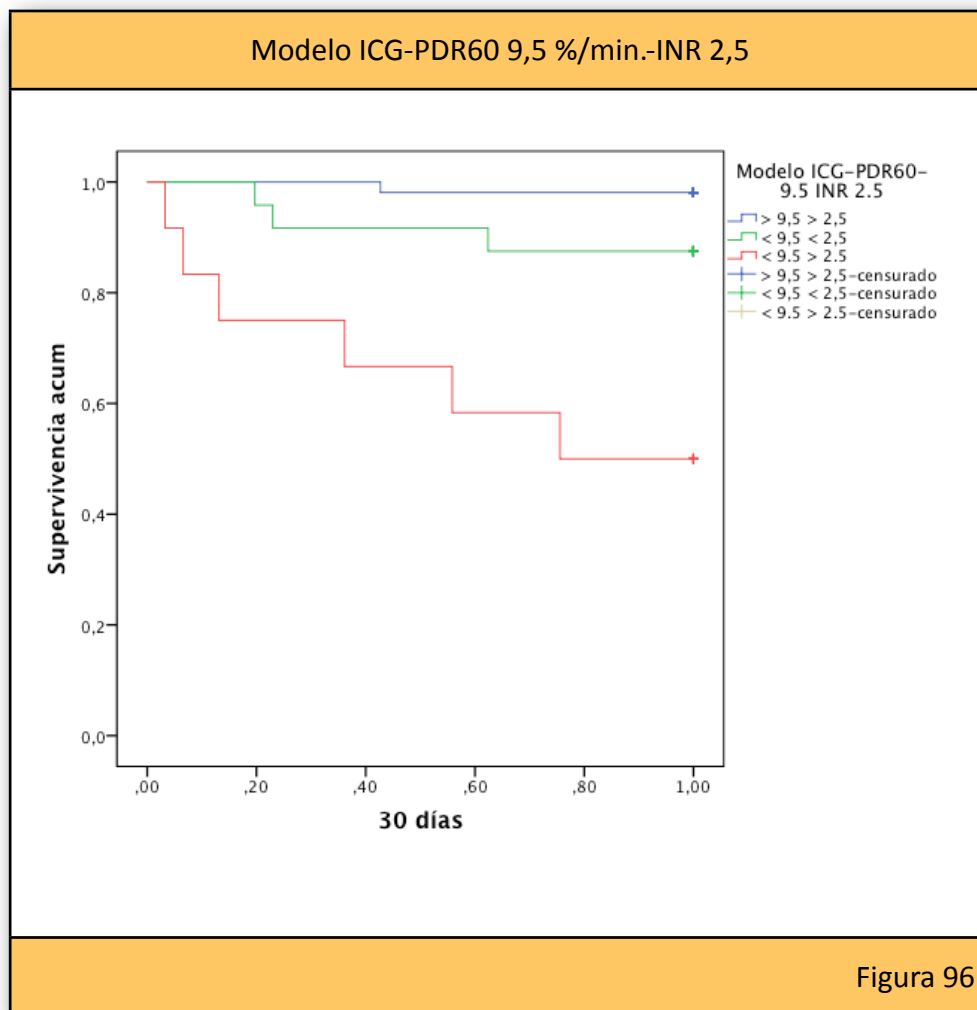
Valores de ICG-PDR día 1 de 10 %/min.

Utilizando el valor de ICG-PDR del primer día, las dos variables que quedaron en el modelo final fueron el aclaramiento de verde de indocianina al primer día de 10 %/min. y un valor de INR en el primer día de postoperatorio con un valor superior a 2,5, manteniendo su significación estadística. Con este modelo la probabilidad de muerte es del 28% al mes en el grupo con ICG-PDR al primer día menor de 10 %/min. e INR en el primer día de postoperatorio superior a 2,5 (**Figura 95; ANEXO III, Tabla 74-75**).



Valores de ICG-PDR60 de 9,5 %/min.

Utilizando el valor de ICG-PDR60 de 9,5 %/min., las dos variables que quedaron en el modelo final fueron el aclaramiento de verde de indocianina intraoperatorio de 9,5 %/min. y un valor de INR en el primer día de postoperatorio con un valor superior a 2,5, manteniendo la significación estadística. Con este modelo la probabilidad de muerte es del 50% al mes en el grupo con ICG-PDR intraoperatorio menor de 9,5 %/min. e INR en el primer día de postoperatorio superior a 2,5 (**Figura 96; ANEXO III, Tabla 76-77**).



Valores de ICG-PDRdía1 de 7,6 %/min.

Utilizando el valor de ICG-PDRdía1 de 7,6 %/min., las dos variables que quedaron en el modelo final fueron el aclaramiento de verde de indocianina al primer día de 7,6 %/min. y un valor de INR en el primer día de postoperatorio con un valor superior a 2,5, manteniendo su significación estadística. Con este modelo la probabilidad de muerte es del 50% al mes en el grupo con ICG-PDR al primer día menor de 7,6 %/min. e INR en el primer día de postoperatorio superior a 2,5 (**Figura 97; ANEXO III, Tabla 78-79**).

Modelo ICG-PDRdía 1-7,6 %/min-INR 2,5

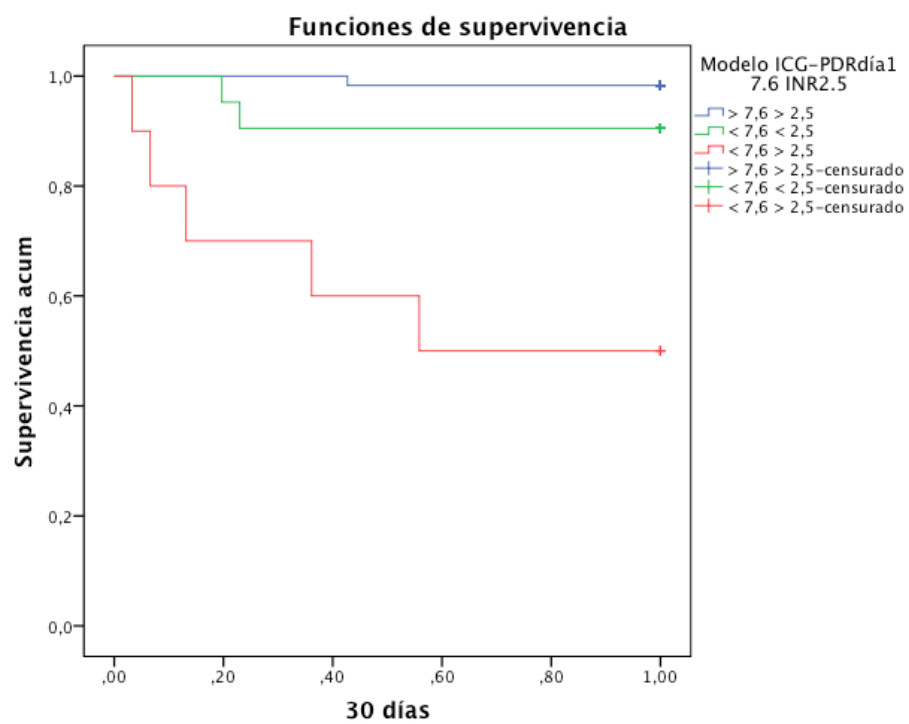


Figura 97

X.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO .

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

A nuestro modo de ver, las principales limitaciones que podemos encontrar en el estudio son:

- 1.- Se trata de un estudio de tipo analítico, observacional donde el análisis de los datos se ha realizado de forma retrospectiva. No es un estudio prospectivo aleatorizado por lo que los resultados deben ser interpretados con precaución.
- 2.- No se dispone de un test de referencia válido con el que se puedan comparar los resultados obtenidos.
- 3.- La baja prevalencia clínica de malfunción primaria hace que el número de casos de disfunción muy grave sea pequeño, siendo difícil su estudio y condicionando los resultados finales.

XI.- DISCUSIÓN.

DISCUSIÓN

El trasplante hepático se ha convertido en el procedimiento de elección para el tratamiento de las enfermedades hepáticas terminales, colestáticas, metabólicas y el fracaso hepático agudo. Su complejidad determina la alta probabilidad de complicaciones que pueden ocurrir en cualquier momento del periodo postrasplante, con mayor incidencia durante el primer mes, poniendo en peligro la viabilidad del injerto y la supervivencia del paciente.

La multitud de factores involucrados en la función del injerto hepático abre numerosos frentes de actuación para minimizar el impacto sobre éste y la supervivencia del receptor. Una buena selección de los donantes, minimizar los tiempos de isquemia, controlar los fenómenos involucrados en la lesión de reperfusión y los factores de tipo infecciosos e inmunológicos contribuyen a mejorar los resultados finales [54, 64, 319].

Aproximadamente un 27% de los hígados trasplantados procedentes de donación cadavérica sufren un periodo de disfunción inicial. Gracias a la capacidad regenerativa del parénquima hepático, esta DF suele ser transitoria pero no exenta de importantes complicaciones tardías, biliares, vasculares e inmunológicas. Si la DF inicial persiste estaremos ante un FPI, que causará la muerte del paciente a menos que sea retrasplantado con carácter urgente. La incidencia del FPI es de un 7% a un 10% y es la responsable del 81% de los retrasplantes durante los primeros días [320].

El mayor riesgo de fracaso del injerto acontece durante el primer mes postrasplante. Muchos son los factores que pueden conducir a una DF definitiva, como son: el rechazo agudo, la toxicidad por fármacos, una DF inicial del injerto, daños de preservación, infecciones..., etc.

El diagnóstico diferencial precoz entre un caso de DF inicial reversible y un fallo crónico irreversible no es fácil. Hasta el momento actual, la distinción entre disfunción y daño definitivo del injerto se basa en la observación clínica y en datos de laboratorio, siendo en ocasiones muy difícil diferenciarlos. Los tests de laboratorio que habitualmente se utilizan para la determinación de la función hepática no se han mostrado como buenos predictores de disfunción ni han sido capaces de correlacionarse con daño tardío [321].

Al no existir un consenso establecido en lo que se refiere a la definición de DF inicial del injerto tras el trasplante la mayoría de los estudios se basan en factores poco específicos como, los niveles de transaminasas, niveles de albúmina, test de coagulación, persistencia de acidosis metabólica e hipotensión, fallo renal y estado neurológico, siempre que se descarten otras causas que puedan comprometer la función inicial del injerto, como pueden ser las complicaciones vasculares. Sin embargo, la adecuada interpretación de estos valores clínicos y analíticos puede ser difícil en el postoperatorio inmediato.

Todos estos factores imponen la necesidad de buscar y disponer de un tests de medida y predicción de la función hepática precoz con el fin de anticiparnos a complicaciones que pongan en peligro la vida del receptor y la viabilidad de injerto.

En las siguientes secciones se discutirán secuencialmente los siguientes apartados: criterios de disfunción del injerto hepático; utilidad de la determinación del verde de indocianina en la predicción de la disfunción; utilidad de la medición de los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios en la predicción de la disfunción; posible relación entre el aclaramiento del verde de indocianina y los flujos vasculares en la predicción de la disfunción; utilidad de la determinación del aclaramiento del verde de indocianina en la predicción de estenosis biliares no anastomóticas; utilidad de la medición de los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios en la predicción de estenosis biliares no anastomóticas; análisis de supervivencia en función del aclaramiento del verde de indocianina y en función de los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios.

11.1.- CRITERIOS DE DISFUNCIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO

Un inconveniente serio a la hora de definir predictores de disfunción del injerto hepático radica en la falta de consenso en cuanto a la propia definición de disfunción. La mayoría de las definiciones se basan en determinaciones analíticas en los primeros 3-7 días. Ya se han comentado previamente algunas de las definiciones propuestas por diferentes grupos, desde los criterios de Greig (1.989), hasta la definición de la UNOS del 2.009, pasando por la de Strasberg (1.991), Ploeg (1.993), González (1.994) y Silberhumer (2.007) [62-65, 91]. Los criterios varían de unas a otras en cuanto a los niveles serológicos de aminotransferasas, el grado de coagulopatía y la producción de bilis. Una definición más reciente es la propuesta por Olthoff en el 2.010, tras un estudio multicéntrico de validación de resultados [322]. Este autor define la disfunción del injerto al séptimo día, y la define como la presencia de niveles de bilirrubina por encima de 10 mg/dl, INR superior a 1.6 y AST ó ALT superior a 2.000 UI/L. Con estos datos, la incidencia de disfunción precoz fue del 23%, con una mortalidad asociada del 19% y una pérdida del injerto del 26%. Por lo tanto, a diferencia de otras definiciones, la bilirrubina al séptimo toma gran relevancia y parece tener gran valor predictivo. En nuestro caso, por la facilidad de aplicación y por precocidad de las mediciones, cuando se comenzó la recogida de datos se decidió considerar los criterios de Greig de Toronto [62], que hacen referencia a los niveles de AST, producción de bilis y grado de coagulopatía. La evolución de la técnica quirúrgica, especialmente en lo referente a la reconstrucción de la vía biliar sin tubo

de Kehr, y la incorporación en la clínica del valor del INR como sustituto del tiempo de protrombina, nos llevó a continuar el estudio modificando los criterios originales. Los niveles enzimáticos se respetaron como en los criterios originales; la coagulopatía se midió en base al INR (< 2 ; $2-2,5$; $> 2,5$) y a la necesidad de corrección con plasma; no se consideró la medición de la producción de bilis por no disponer de tubo de Kehr sistemático.

A pesar de los criterios del Olthoff, en el estudio no hemos considerado la inclusión de los niveles de bilirrubina por la precocidad de las determinaciones en las que nos basamos y porque creemos que al tercer día los niveles de bilirrubina puede estar lastrados por diversos factores, como puede ser la incidencia de las hepatitis agudas fulminantes, las enfermedades colestáticas y los trasplantes por fracaso del injerto previo. Nuestro grupo recibe una importante cantidad de pacientes anuales con insuficiencia hepática aguda de carácter fulminante que, en un alto porcentaje, requieren un trasplante urgente. En la serie fueron 22 pacientes (6%). La bilirrubina basal media de estos pacientes fue de $18,4 \pm 9,4$ mg/dl frente a la media de $4,5$ mg/dl del grupo de cirrosis. Otros 21 pacientes se trasplantaron por malfunción del injerto y enfermedades colestáticas, con una media de bilirrubina basal de $10,4$ mg/dl y $8,9$ mg/dl respectivamente. En el primer día de postrasplante, los valores medios de bilirrubina fueron de $10,2$ mg/dl en el grupo de hepatitis aguda fulminante, $7,2$ mg/dl en los pacientes trasplantados por malfunción y 7 mg/dl en los casos de enfermedades colestáticas, persistiendo niveles al tercer día de

6,3 mg/dl en las fulminantes, 6,2 mg/dl en los casos de malfunción y 5,1 mg/dl en las colestáticas. Otro factor que puede condicionar los valores de bilirrubina en los primeros días es el MELD del receptor el día del trasplante. Hasta un 43% del grupo estudiado tuvo una indicación de trasplante por MELD, con valor promedio de bilirrubina de $8 \pm 7,5$ mg/dl entre los que tenían un MELD superior a 15. Por lo tanto, una bilirrubina elevada de forma persistente al séptimo día, como definen los criterios del Olthoff, puede considerarse secundaria a una malfunción hepática y tendrá un alto poder predictivo pero en determinaciones tan precoces como las nuestras, la cifra de bilirrubina viene muy condicionada por el MELD y por la indicación del trasplante.

11.2.- ACLARAMIENTO DEL VERDE DE INDOCIANINA Y SU UTILIDAD EN LA PREDICCIÓN DE LA DISFUNCIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO

La determinación de la tasa de desaparición del plasma del verde de indocianina ha demostrado tener carácter pronóstico en distintas patologías. En 1.960 Wiegand ya demostró que tras la administración de ICG su tiempo de vida media era muy inferior en voluntarios sanos comparándolo con los pacientes con hepatopatías. Gottlieb observó que una baja tasa de ICG-PDR es un indicador precoz de disfunción hepática, y que precede a la elevación de los niveles séricos de bilirrubina [313]. Oellerich [314] evaluó diferentes variables de la función hepática en pacientes candidatos a trasplante hepático. En sus observaciones comprobó que la vida media del ICG fue el mejor predictor pronóstico, independientemente de la etiología de la enfermedad hepática superando a los niveles de bilirrubina, albúmina, colinesterasa y la escala de Child-Pugh que no demostraron ser apropiados para establecer el pronóstico a corto plazo en la cirrosis [313, 314].

Actualmente existe un gran debate sobre la utilidad del ICG-PDR como predictor de disfunción hepática en resecciones hepáticas extremas, especialmente en países orientales y en pacientes cirróticos con hepatocarcinoma. Okochi, en una serie de 22 pacientes sometidos a resección hepática, encontró diferencias preoperatorias y postoperatorias en la tasa de retención de verde de indocianina, medida por espectrofotometría. Los valores fueron significativamente inferiores en los

pacientes con ictericia prolongada [323]. Resultados similares han sido publicados por Ohwada, Sugimoto e Imamura [324-326].

Por sus características farmacocinéticas se está explorando la utilidad de la determinación del ICG-PDR en la evaluación de donantes y receptores de trasplante hepático como predictor de disfunción del injerto [327]. Starzl, en una serie de 50 trasplantes ortotópicos ya demostró la utilidad del aclaramiento del verde de indocianina en las primeras 24 horas en la predicción del resultado del trasplante [304]. El grupo de R. Adam comprobó su utilidad durante los primeros cinco días en la predicción de complicaciones graves tras el trasplante hepático [328]. Escorsell, del Hospital Clínico de Barcelona, ha publicado recientemente un trabajo que demuestra que un valor de aclaramiento de verde de indocianina de 8,8 %/min. se asocia a un alto porcentaje de complicaciones, especialmente rechazo agudo. Sin embargo, es una serie de pequeña, 59 casos y los resultados tendrán que ser validados [329]. Nuestro grupo aportó datos al respecto en una primera publicación en el año 2.009 en el trabajo de Olmedilla y col. En este trabajo se incluyeron 172 procedimientos y cuya conclusión final fue que un valor de aclaramiento de verde de indocianina de 10,8 %/min. en el momento de la reperusión o de 10 %/min. en las primeras 24 horas tienen un valor pronóstico de disfunción del injerto hepático completo de donantes en muerte encefálica [304, 330-333].

Esta experiencia acumulada nos permite afirmar que la medición no invasiva de la tasa de aclaramiento del verde de indocianina es fácil de realizar en la clínica y son muy pocas las contraindicaciones clínicas y técnicas para su no realización. En nuestro caso, la determinación se ha realizado con el monitor LiMON aunque, en la actualidad, existen nuevos módulos informáticos incorporado a los monitores anestésicos de última generación (PICCO) cuyos resultados tendrán que ser comparados y validados en el futuro. Lo que sí hemos podido comprobar es que, para obtener unos resultados fiables, es necesaria la mayor estabilidad hemodinámica posible en el receptor durante el proceso de medida. El monitor LiMON también es muy sensible a las interferencias originadas por otros aparatos eléctricos usados en el campo quirúrgico. Al tratarse de un un sistema de medida tan sensible, el dispositivo se presenta inestable ante mínimos cambios pudiendo requerir medidas repetidas.

En nuestra serie los valores de aclaramiento del verde de indocianina tuvieron un valor promedio de 18,3 %/min a los 60 minutos de la reperfusión y de 17,7 %/min. a las 24 horas de la intervención. Estos valores promedios diferían en relación al grado de disfunción, de manera que los pacientes con peor función inicial tuvieron valores promedios de 10,9 %/min. a los 60 minutos de la reperfusión y 8,85 %/min. a las 24 horas del trasplante. El descenso de los valores no sólo se apreció en relación al grado de disfunción en el día de la determinación, también se mantuvo a lo largo de los tres primeros días. La causa para dicho descenso parece ser

multifactorial. Como ya se ha comentado, la determinación del densitograma por medio de la espectrofotometría tiene el inconveniente de ser muy sensible a factores externos. No es infrecuente que los pacientes lleguen al momento del trasplante con una sobrecarga hídrica y un aumento del agua extracelular. Como la distribución del colorante sigue un modelo bicompartimental, puede experimentar atrapamiento en el líquido extravascular, dificultando su eliminación. Como hemos dicho, el 43% de los pacientes se trasplantaron por indicación MELD, con un valor superior a 15 el día del trasplante y con un valor promedio de $21 \pm 4,8$. El MELD-sodio en el grupo de pacientes con indicación MELD fue de $23,8 \pm 4,8$ de media. Fueron pacientes con mayor grado de sobrecarga hídrica y ofrecían una mayor dificultad para la lectura periférica. Además del MELD, otros factores puede influir en la lectura del ICG-PDR como son la vasoconstricción arteriolar y una baja temperatura central. Estos factores se consideran secundarios a las pérdidas hemáticas durante el trasplante, la falta de reposición de la ascitis evacuada en el momento de la incisión, la utilización de drogas vasoactivas en el periodo intraoperatorio y a un tiempo quirúrgico prolongado. En nuestra experiencia, un 46,4% de los pacientes requirieron algún tipo de soporte hemodinámico con drogas vasoactivas, un 83 % de los pacientes requirió transfusión de unidades de concentrados de hematíes con una media de 5 U, siendo cercana a 7 U en los que precisaron soporte vasoactivo. Los tiempos quirúrgicos también fueron significativamente superiores en los paciente que precisaron soporte vasoactivo, con una media de 319 minutos.

Si tenemos en cuenta que el colorante se desplaza por la sangre unido a las proteínas, la hipoproteinemia real o relativa que suelen presentar los receptores durante el procedimiento o en el postoperatorio inmediato es otro factor que creemos involucrado en las diferencias de los valores registrados.

A pesar del descenso evidente de los valores medios del aclaramiento del colorante, este hecho no se tradujo en un mayor índice de deterioro de la función hepática. Analizando de manera comparativa los valores promedios de PDR-ICG en relación al grado de disfunción, los pacientes que tuvieron un grado IV tenían valores de ICG-PDR significativamente menores que los que tenían función grado I, II ó III. Si, por un lado, la eliminación del ICG es exclusivamente hepática y dependiente de los hepatocitos y por otro lado, los pacientes que tienen peor función demuestran una menor capacidad para el aclaramiento de verde de indocianina, la conclusión es que el aclaramiento del verde de indocianina mide el grado de disfunción hepática y es reflejo de la magnitud de la masa hepatocitaria dañada.

Aplicando el mismo razonamiento, realizamos el estudio para demostrar la validez de nuestros puntos de corte previamente publicados. De los 319 casos en los que dispusimos de la medida intraoperatoria del ICG-PDR, un 84% (268 casos) tuvo un valor intraoperatorio superior a 10,8 %/min., con un porcentaje de disfunción muy grave del 3,7 % (10 casos) mientras que fueron 51 pacientes con ICG-PDR intraoperatorio inferior a 10,8 %/min. con

un porcentaje de disfunción muy grave del 25,5 % (13 casos). El análisis comparativo de los dos grupos demostró que el valor de ICG-PDR intraoperatorio inferior a 10,8 %/min. sigue siendo predictivo de malfunción muy grave y que los pacientes que lo presentan tienen un riesgo relativo de presentar una disfunción muy grave casi siete veces mayor que los que tienen un valor intraoperatorio superior a 10,8 %/min.

El mismo análisis se hizo con los valores de ICG-PDR a las 24 horas y utilizando nuestro valor de referencia de 10 %/min. Fueron 263 (83%) pacientes con valor de ICG-PDR de más de 10%/min. a las 24 horas y 54 (17%) con valores inferiores a 10 %/min. El porcentaje de casos de disfunción muy grave en cada uno de los subgrupos fue del 3% y 28% respectivamente. El análisis comparativo de los dos grupos demostró que el valor de ICG-PDR en las primeras 24 horas inferior a 10 %/min. también sigue manteniendo su valor predictivo de disfunción muy grave y que los pacientes que lo presentan, tienen un riesgo relativo de presentar una disfunción muy grave nueve veces mayor que los que tienen un valor a las 24 horas superior a 10 %/min.

En el análisis comparativo de los factores de predicción de disfunción primaria encontramos que el los valores de transaminasa y bilirrubina estuvieron muy condicionados por los factores previamente comentados. A pesar de ello, la asociación de GOT de más de 2.500, INR superior a 2,2 y bilirrubina superior a 4,6 tenía una sensibilidad del 70% y especificidad del

86% pero con peor área bajo la curva ROC que la asociación de GOT e INR exclusivamente (0,807 vs 0,811). El valor del ICG-PDR a las 24 horas fue el que, de manera individual, mostró una mayor capacidad predictiva de malfunción con una sensibilidad del 83% y especificidad del 76%. Sin embargo, nuestro mejor modelo predictivo está basado en el valor de ICG-PDR a las 24 horas de 10 %/min., un valor de GOT superior a 2.500 y una hipernatremia en el donante por encima de 150 nmol/L, teniendo una sensibilidad del 87%, una especificidad del 83% y un área bajo la curva ROC de 0,906.

En nuestra serie tuvimos una tasa de retrasplante del 7% tras la disfunción inicial del injerto, 10 casos con disfunción grado III y 16 casos con disfunción grado IV. Los valores promedios de ICG-PDR fueron de 10,8 %/min. (mediana de 9,8 %/min.) en el intraoperatorio y de 10,9 %/min. (mediana de 9,1 %/min.) en el de las 24 horas. Cuando analizamos el impacto que tenían nuestros valores de referencia inicial en la tasa de retrasplante comprobamos que entre los que tenían un ICG-PDR intraoperatorio menor de 10,8 %/min. la tasa de retrasplante fue del 21,5% frente al 4,5% de los que lo tuvieron por encima de 10,8 %/min. En cuanto al valor de ICG-PDR de 10 %/min. a las 24 horas, la tasa de retrasplante fue del 22,2% en los que tuvieron menos de 10 %/min. frente al 3,4% de los que lo tuvieron más de 10 %/min. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas con un valor de $p=0,000$ tanto para el valor intraoperatorio como el de las 24 horas. En la estimación de los riesgos de

retrasplante con esos valores de referencia, los pacientes con ICG-PDR intraoperatorios menores de 10,8 %/min. tenían un riesgo de retrasplante 17 veces mayor que los que lo tenían inferior a 10,8 %/min. (RR= 4,817; 2,250-10,314 vs RR=0,821; 0,709-0,950) y los que tenían un valor inferior a 10 %/min. a las 24 horas, un riesgo de retrasplante 12,4 veces superior que los que tenían valores superiores a 10 %/min. (RR= 6,49; 2,880-14,644 vs RR=0,805; 0,697-0,930).

Por tanto, en este trabajo, confirmamos la capacidad del ICG-PDR en predecir la evolución de la función del injerto hepático completo de donante cadavérico y reafirma nuestra experiencia previa, validando el valor de 10,8 %/min. a los 60 minutos de la reperfusión y de 10 %/min. a las 24 horas como excelentes predictores precoces de disfunción grave del injerto.

11.3.-MEDIDA DE LOS FLUJOS VASCULARES HEPÁTICOS INTRAOPERATORIOS Y SU UTILIDAD EN LA PREDICCIÓN DE LA DISFUNCIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO

La medida intraoperatoria de los flujos coronarios comenzó a tomar [334, 335] relevancia clínica al demostrarse su valor predictivo a corto y largo plazo en los pacientes coronarios sometidos a cirugía de revascularización [336, 337], permitiendo la evaluación funcional de las revascularizaciones coronarias, especialmente con la llegada de la cirugía de revascularización coronaria mínimamente invasiva, sobre corazón latiente, en la que el control de la calidad de las anastomosis es primordial [338, 339].

A nivel hepático, los estudios experimentales han dado luz a la importancia de una adecuada perfusión del injerto hepático para asegurar su función. Sin embargo, la relevancia del flujo arterial y del flujo portal en esa función aún nos es desconocida [340-342]. El hígado posee la circulación orgánica más compleja, con un aporte dual, arterial y portal, pero también recibe un alto porcentaje del gasto cardíaco, llegando a un 40% y convirtiéndose en una auténtica reserva funcional del volumen de sangre circulante. En condiciones normales, el flujo hepático varía entre 800 y 1.500 ml/min., lo que equivale a unos 100 ml/min. por cada 100 gramos de tejido hepático [45, 343]. Este doble sistema vascular responde a las demandas de oxígeno y nutrientes necesarias para preservar las funciones sintéticas y mantener la capacidad regenerativa del parénquima. Se calcula que el 50% del oxígeno que precisa un hígado normal lo extrae del flujo portal y, el otro

50%, del flujo arterial. Para responder a posibles aumento de la demanda de oxígeno, existen mecanismos que se activan. La arteria hepática parece tener un mecanismo de regulación propio, mediado por la actividad metabólica de la masa celular hepática activa, respondiendo a los aumentos de la demanda de oxígeno con incrementos proporcionales del flujo arterial [344]. Por el contrario, el sistema portal no tiene un mecanismo propio de regulación y su flujo va y depende, de manera prioritaria, del grado de dilatación o constricción de las arterias esplánicas y de las resistencias vasculares intrahepáticas [45].

Desde las primeras observaciones de Burton-Opitz en 1.911, se conoce el impacto de las modificaciones del flujo portal sobre el flujo arterial hepático. Variaciones importantes del flujo portal ocasionan una respuesta compensadora en el flujo arterial con el objeto de mantener constante el flujo de perfusión en los sinusoides hepáticos. A este mecanismo compensador Lutt, en 1.981, lo denominó respuesta buffer arterial hepática con la que el flujo arterial hepático es capaz de compensar hasta un 25-60% de caída del flujo portal para poder mantener una adecuada oxigenación [345, 346]. La actividad de este sistema buffer arterial se ha demostrado ya en la vida intraútero, se activa en el desarrollo de la fibrosis y cirrosis hepática [347] y, se ha comprobado que se conserva en el hígado trasplantado, como se demuestra en los trabajos Cantré y Henderson [46, 348]. En la cirrosis hepática, las células estrelladas se transforman en miofibroblastos y conducen a un exceso de matriz fibrosa extracelular,

alteran la estructura de los sinusoides hepáticos, dificultan el aporte nutritivo y aumentan las resistencias hepáticas ocasionando un estado de hipertensión portal. El deterioro progresivo del flujo portal se acompaña de una reducción de las resistencias arteriales hepática y un aumento del flujo arterial, evidenciando la activación del sistema buffer. Aunque esta es la teoría más aceptada, existen trabajos como el de Iwao y colaboradores en los que la reducción del flujo portal en enfermos cirróticos se acompaña de un efecto contrario a nivel arterial aumentando las resistencias a su flujo [349].

En el caso del hígado trasplantado, el trabajo de Henderson demostró que la media del flujo vascular hepático, a las 3 horas de la reperfusión, era de 2.091 ± 932 ml/min. con unos flujos portales medios altos de manera desproporcionada (1.808 ± 929 ml/min.), llegando a representar hasta un 85% del flujo total hepático, existiendo una correlación entre el gasto cardíaco y el flujo portal así como una relación inversa con el flujo arterial. En pacientes sometidos a trasplante hepático de donación cadavérica con reducción del flujo portal de hasta un 50%, observó un significativo aumento del flujo arterial. Este hallazgo fue corroborado por el grupo de Payen lo que demuestra que, a pesar de la denervación del injerto cadavérico, se mantiene intacta la capacidad compensadora del flujo arterial hepático por el mecanismo de respuesta buffer arterial y, posiblemente, sea el único mecanismo de control del flujo arterial en el momento del trasplante [350]. La adenosina parece jugar un papel

importante en el control de todo este sistema buffer arterial. Tiene un efecto directo sobre las células musculares favoreciendo la vasodilatación arterial. Cuando existe un hiperaflujo portal, se produce un lavado rápido de los espacios de Mall y los niveles de adenosina descienden en dicho espacio, favoreciendo una vasoconstricción arterial al producirse un desequilibrio local entre los mediadores vasodilatadores y vasoconstrictores cuya consecuencia final es una reducción del flujo arterial hepático [351, 352]. Cuando se producen situaciones que llevan a una reducción del flujo portal, la adenosina se acumula en el espacio de Mall y favorece la vasodilatación arterial compensadora.

El comportamiento de los flujos de nuestros pacientes, ha sido parecido al descrito por Henderson. El flujo portal medio fue de 1.535 ± 542 ml/min., representando entre el 75% y el 90% del flujo hepático total. El flujo arterial medio fue de 262 ± 142 ml/min. representando entre el 8% y el 22% del flujo hepático total. Pudimos comprobar que con el flujo portal se cumplía la observación de Henderson existiendo una relación directa respecto al gasto cardiaco del receptor ($p= 0,007$) aunque no obtuvimos los mismos resultados con el flujo arterial y no fue posible demostrar la relación inversa entre el flujo arterial y el gasto cardiaco del receptor ($p= 0,205$).

En el estudio de Quintini, basado en pacientes trasplantados con órganos completos, se midieron con eco Doppler los flujos vasculares hepáticos y llegaron a la conclusión de que aquellos pacientes que tenían un

hiperaflujo portal presentaban una mayor respuesta arterial y un aumento de los índices de resistencia arteriales [353]. Estos pacientes se sometían a embolización de la arteria esplénica mejorando los índices de resistencia arteriales hepáticos y el flujo arterial. Estos resultados han sido más evidentes en el trasplante parcial donde la modulación del flujo portal mediante la ligadura o embolización de la arteria esplénica consigue mejorar el aporte de flujo arterial y mejora la función del injerto. Actualmente hay grupos que aconsejan el tratamiento profiláctico del síndrome de robo de la arteria esplénica en pacientes de riesgo mientras que otros, aconsejan la embolización de la arteria esplénica postquirúrgica, con bajos índices de complicaciones asociadas [354-356].

En la actualidad no existe acuerdo respecto a los flujos arteriales mínimos necesarios para asegurar una adecuada capacidad de regeneración y la recuperación funcional del injerto hepático. El grupo de Munich, en su estudio de 290 casos, detectó que un valor de flujo arterial inferior a 100 ml./min. se presentaba como valor predictor de complicaciones severas [340]. Otros grupos, como el de Gómez-Bravo han definido el umbral de 94 ml/min. como predictor de trombosis arterial hepática aguda pero no de disfunción del injerto [357]. En nuestra serie, analizando el valor de los flujos arteriales hepáticos entre los diferentes grados de función, no encontramos diferencias en cuanto al valor medio de los grupos pero, cuando comparamos el mayor grado de disfunción (grupo IV) frente a los otros tres, encontramos que la media de los flujos arteriales dentro del

grupo IV fue inferior al resto de los grupos, con diferencias estadísticamente significativas. Con flujos hepáticos arteriales superiores a 180 ml/min. la probabilidad de disfunción disminuía hasta tal punto que el análisis estadístico lo considera un factor protector para el desarrollo de disfunción del injerto hepático. La mayor parte de los casos de disfunción grave surgieron en pacientes con flujos arteriales hepáticos por debajo de ese umbral de 180 ml/min. Con flujos arteriales hepáticos intraoperatorios inferiores a 125 ml/min. el riesgo de desarrollo de disfunción se multiplicaba de manera exponencial, siendo 12 veces superior en los pacientes con flujos arteriales inferiores a 125 ml/min. Podría decirse que existe un rango de valores de flujos arteriales comprendido entre los 125 ml/min. y los 180 ml/min. donde la evolución es más incierta.

El análisis de los flujos portales intraoperatorios también ha demostrado relación con el desarrollo de la disfunción del injerto. La comparación de los valores del flujo portal, atendiendo al grado de disfunción, no demostró diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, el análisis realizado comparando los grados de disfunción más graves (III-IV) frente a las disfunciones más leves (I-II) sí demostró diferencias estadísticamente significativas, especialmente con flujos portales inferiores a 1.400 ml/min. por lo que podemos decir que un flujo portal de menos de 1.400 ml/min. puede considerarse como un flujo de riesgo de disfunción.

El impacto de los flujos totales en la función del injerto se estudió en base a los valores discriminativos de 1.600 ml/min. y de 1.450 ml/min. Si bien no hemos encontrado diferencias importantes entre los diferentes grados de disfunción, hemos podido analizar los flujos arteriales y portales asociados a cada uno de los valores y se ha visto que aquellos pacientes que tienen flujos totales inferiores a 1.450 ml/min. presentaban flujos portales (988 ml/min.) y arteriales (193,93) significativamente inferiores que los que tenían flujos totales mayores a 1.450 lo que podría interpretarse como un posible fracaso compensatorio del sistema buffer arterial cuando el flujo portal es inferior a 988 ml/min.

Como conclusiones respecto al valor de los flujos vasculares hepático intraoperatorios en la predicción de la disfunción del injerto hepático completo podríamos decir que: los flujos arteriales y portales predicen el grado de disfunción de los injertos, si bien es verdad, aunque de manera ocasional, hemos encontrado flujos arteriales muy bajos sin que clínicamente se hayan detectado datos clínicos ni analíticos de disfunción del injerto y a la inversa, pacientes con disfunción severa del injerto y flujos arteriales altos; creemos que las modificaciones compensatorias de los flujos vasculares que se han visto en el trasplante de injerto parcial, también se ponen de manifiesto en el trasplante de injerto cadavérico completo; que el fracaso compensatorio del sistema buffer arterial podría justificar parte del daño parenquimatoso por lo que el flujo arterial es más

determinante que el flujo portal para una adecuada función inicial del injerto, siempre que sea capaz de compensar deficiencias del flujo portal.

Además de la predicción de disfunción del injerto, hemos vivido la utilidad práctica de su medida sistemática durante el trasplante desde dos puntos de vista. Se ha podido objetivar “in situ” la permeabilidad de las anastomosis arteriales y portales, detectando problemas técnicos de forma inmediata. En aquellos casos en los que la permeabilidad de las anastomosis se había demostrado, la persistencia de flujos bajos se consideró siempre como una señal de alarma y un posible dato indirecto de fracaso a nivel de la microcirculación hepática lo que ha llevado asociado, de manera inmediata, a un seguimiento más estrecho en estos pacientes, intensificando las maniobras para detectar precozmente un fracaso primario. Se seriaban enzimas con mayor frecuencia que en un paciente normal y se realizaba una exploración postoperatoria precoz mediante Eco Doppler para descartar una posible trombosis arterial secundaria. En caso de Eco Doppler dudoso o con sospecha de trombosis arterial, se completaba la exploración mediante tomografía computerizada con contraste endovenoso.

11.4.-RELACIÓN ENTRE EL ACLARAMIENTO DEL VERDE DE INDOCIANINA Y LOS FLUJOS VASCULARES HEPÁTICOS INTRAOPERATORIOS EN LA PREDICCIÓN DE LA DISFUNCIÓN DEL INJERTO HEPÁTICO

En este trabajo hemos demostrado la asociación entre el valor de la tasa de aclaramiento del verde de indocianina y el grado de disfunción inicial del injerto hepático así como la relación entre los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios y la función inicial. La relación de ICG-PDR y los flujos vasculares intraoperatorios en cuanto a su valor conjunto en la predicción de la función hepática está poco explorado en la literatura. Considerando las características farmacodinámicas del colorante, con mínima tasa de extracción por los tejidos extrahepáticos y ausencia de recirculación enterohepática, y sabiendo que la eliminación del verde de indocianina depende directamente del flujo hepático, se podría medir el flujo hepático a través de la tasa de eliminación/retención del verde de indocianina [358-360].

En nuestra serie, el 57% de los casos de disfunción grave tuvieron un flujo arterial intraoperatorio inferior a 125 ml/min. con valor de ICG-PDR intraoperatorio de 13 %/min. y 14,8 %/min. a las 24 horas, frente a los que tenían un flujo superior a 125 ml/min., con valores de 17 %/min. y 18,2 %/min. respectivamente. Los estudios comparativos no llegaron a demostrar asociación entre el valor del flujo arterial y la tasa de aclaramiento de verde de indocianina con el desarrollo de malfunción grave aunque se encontró

cierta tendencia. Es posible que con una serie mayor, esta tendencia se confirme.

En el flujo portal los resultados fueron similares. La mayor parte de los casos de malfunción grave sucedieron con flujos portales inferiores a 1.200 ml/min. pero la media de valores de ICG-PDR en el intraoperatorio y a las 24 horas fue de 16 %/min. y 16,6 %/min. respectivamente frente a 17 %/min. y 18,2 %/min. en los que tenían flujos portales mayores de 1.200 ml/min. Estos resultados no fueron estadísticamente significativos pero se encontró cierta tendencia a la significación estadística ($p= 0,064$).

En cuanto a los flujos hepáticos totales, los valores medios de ICG-PDR intraoperatorios y a las 24 horas fueron de 15,9 %/min. y 16,8 %/min. entre los que tuvieron flujos inferiores a 1.450 frente a 17 %/min. y 18%/min. en el grupo de más de 1.450 ml/min. En el estudio estadístico sí encontramos relación entre el flujo hepático total y los valores de ICG-PDR a las 24 horas de la reperfusión

Los estudios con los valores de corte de 10,8 %/min. en la reperfusión y de 10 %/min. a las 24 horas no mostraron diferencias en cuanto a los flujos vasculares asociados. La explicación a esta falta de asociación creemos que es debida al tamaño del grupo estudiado. La ausencia de los flujos intraoperatorios de todos los pacientes de la serie lleva a la pérdida de casos de malfunción en el análisis de los flujos. Si partimos de que la

malfunción grave es poco frecuente, la probabilidad de encontrar asociación se diluye. Probablemente, cuando la serie de casos aumente, pueda obtenerse esta relación.

En el análisis multivariante, el modelo predictivo obtenido quedó formado por el valor de ICG-PDR a las 24 horas de 10 %/min. y un flujo arterial intraoperatorio inferior a 125 ml/min. Este modelo tiene una sensibilidad del 87%, una especificidad del 79% y lo que es más importante, un valor predictivo negativo del 100 %. Es un modelo con un gran valor predictivo negativo que discrimina a todos los pacientes que no van a presentar una disfunción muy grave. Si embargo, es menos específico que el modelo basado en el valor del ICG-PDR a las 24 horas, con menor valor predictivo positivo pero igual sensibilidad y mayor especificidad (83%), con un área bajo la curva ROC superior (0,906 vs 0,877).

Por lo tanto, en nuestra serie la asociación de la media de los flujos vasculares intraoperatorios a la medida de la tasa de aclaramiento de ICG-PDR aporta una mayor capacidad de discernir qué pacientes no van a desarrollar una disfunción primaria pero no tiene mayor capacidad que el ICG-PDR en predecir qué pacientes van a desarrollar una disfunción primaria.

11.5.- UTILIDAD DEL ACLARAMIENTO DEL VERDE DE INDOCIANINA EN LA PREDICCIÓN DE ESTENOSIS BILIARES NO ANASTOMÓTICAS

La patología biliar es una de las complicaciones más importantes del trasplante hepático y una de las principales causas de mortalidad (2-7%) [158, 248, 361, 362]. A pesar de la evolución de la técnica, las mejoras de los procedimientos de preservación del injerto y los mejores resultados globales del trasplante, las complicaciones biliares siguen siendo el “tendón de Aquiles” del trasplante hepático con una elevada incidencia [363-365].

Las estenosis anastomóticas se presentan en el 10-15% de los pacientes trasplantados y su tratamiento es relativamente sencillo mediante la manipulación endoscópica por CPRE o con la reconversión a una derivación biliodigestiva. Son pocos los estudios que han encontrado una relación causal para la aparición de complicaciones biliares. La macroesteatosis superior al 25% y el tiempo transcurrido entre el momento de la reperusión portal y la reperusión arterial han sido identificados como factores predictivos de patología biliar [256, 257]. Por otro lado, las estenosis no anastomóticas tienen una incidencia entre el 5-10% pero son el tipo de complicación biliar más temida. Se relacionan con factores de tipo isquémicos o inmunológicos [366] y su tratamiento puede llegar a requerir un retrasplante hasta en un 60-70% de los casos [367] además de tener una mortalidad asociada próxima al 50%. Excluyendo aquellos casos secundarios a una complicación arterial durante el periodo postoperatorio, la mayoría tienen su origen en alteraciones a nivel de la microcirculación

hepática y parece unánime la teoría que afirma que son consecuencias derivadas de los mecanismos de isquemia y reperfusión [368], aunque la composición de las sales biliares también juega un papel trascendental [369].

Considerando la etiopatogenia de las lesiones, la patología estenótica no anastomótica se puede dividir en dos tipos, hiliares y difusas. Las de localización hilar suelen ser más precoces en el momento de aparición, normalmente durante el primer año postrasplante, y son la consecuencia de problemas isquémicos [370]. Las de aparición más tardías (después del primer año), se relacionan más con factores de tipo inmunológico. Suelen manifestarse como lesiones intrahepáticas dando lugar a estenosis y dilataciones intrahepáticas difusas.

El gran problema que representan las estenosis no anastomóticas es la posibilidad de colangitis de repetición, la rápida evolución hacia una cirrosis biliar secundaria y la pérdida del injerto. Parece que la evolución es diferente en cada subgrupo y que las estenosis hiliares suelen tener una mejor evolución que las estenosis intrahepáticas.

En nuestro trabajo, las estenosis no anastomóticas sucedieron en el 6,3% de los pacientes, localizándose a nivel de la confluencia de los hepáticos en el 69,5% de los casos, un 17,5% fueron segmentarias a nivel intrahepático y un 13% difusas. El desarrollo de estenosis biliares no anastomóticas

ocurrió de manera preferentemente dentro de los primeros doce meses, con una media de 9 meses desde el trasplante. Las estenosis biliares anastomóticas aparecieron de manera más tardía, con una media de 17,5 meses tras el trasplante. De los 23 casos de estenosis no anastomóticas que pudimos detectar, 16 fueron de localización hiliar, con diferentes grados de afectación de los conductos hepáticos principales, las otras 7, se localizaron a nivel intrahepático, 3 de ellos de carácter difuso. En el estudio de la permeabilidad del sistema arterial mediante ECO Doppler o angio-TAC en el momento del diagnóstico de la patología biliar, la arteria hepática estaba permeable en el 97,6% de los casos, detectándose 3 casos de trombosis arterial crónica no conocidas previamente pero con desarrollo de circulación colateral supletoria. En 7 casos fue evidente una primoinfección o reactivación del CMV.

Atendiendo a la clasificación de Clavien-Dindo de las complicaciones quirúrgicas [371], 19 de nuestros pacientes tuvieron complicaciones englobadas en el grupo III (12 en el III_A y 7 en el III_B) y uno en el grupo V. La morbilidad asociada a este tipo de patología biliar es importante, ya que muchos pacientes requieren manipulaciones repetidas de la vía biliar mediante CPRE (1,5) y CTPH (2) para dilatar las estenosis o para la colocación de endoprótesis. Hoy día existe una importante discusión sobre el manejo conservador de este tipo de patología [372]. Autores como Koneru y Lladó [373, 374] consideran que el tratamiento radiológico y el endoscópico no retrasan la evolución de las lesiones, no modifica la

necesidad de retrasplante y sí aumenta las probabilidades de bactibilia y colangitis [375]. Recomiendan el retrasplante precoz en todos los casos de lesiones difusas en las que no existan contraindicaciones al retrasplante, recomendando la mínima manipulación previa. En los pacientes con estenosis biliares no anastomóticas tienen una tasa de retrasplante del 63%. En los casos de lesión hiliar, no contraindican la posibilidad de una manipulación endoscópica o radiológica y defienden la cirugía de derivación biliodigestiva.

La predicción de la lesión biliar no anastomótica, en ausencia de complicaciones vasculares, resulta difícil en el momento actual. Casi todos los estudios están orientados a comprobar el impacto de los mecanismos de preservación sobre la vía biliar. Busquets demostró un mayor grado de infiltración por células inflamatorias y una mayor destrucción del endotelio biliar en aquellos injertos expuestos a tiempos de isquemia fría prolongada [257].

Dado que el daño biliar no anastomótico se asocia a patología de tipo isquémico e inmunológica, en nuestro estudio no esperábamos obtener resultados satisfactorios en cuanto a la capacidad predictiva de la tasa de eliminación del verde de indocianina, que como hemos visto, predice daño del hepatocito pero no del epitelio biliar. Analizando los valores de ICG-PDR en las primeras 24 horas, los valores medios de los pacientes que presentaron estenosis biliar no anastomótica fueron de 21,9 %/min. y 17,6

%/min. en la determinación intraoperatoria y a las 24 horas respectivamente, frente a 18,9 %/min. y 18,6 %/min. en los que no presentaron estenosis no anastomótica. El análisis comparativo de los valores no concluyó diferencias estadísticamente significativas. Las mismas conclusiones se obtuvieron con los valores de corte de 10,8 %/min. en la reperusión y de 10 %/min. a las 24 horas.

Podemos concluir pues que dado que la eliminación del verde de indocianina depende exclusivamente de los hepatocitos y no de los colangiocitos, la determinación de la tasa de aclaramiento del verde de indocianina no predice el desarrollo de estenosis biliares no anastomóticas en ausencia de complicaciones vasculares.

**11.6.-UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DE LOS FLUJOS VASCULARES HEPÁTICOS
INTRAOPERATORIOS EN LA PREDICCIÓN DEL DESARROLLO DE ESTENOSIS
BILIARES NO ANASTOMÓTICAS**

El papel central que juega la vascularización en la función hepática y la importancia de la microcirculación en la organización estructural del hígado se conoce desde el siglo XVII con los trabajos de M. Malpighi quien describió por primera vez el acino hepático. Lo definió como una estructura hexagonal en el parénquima comparable con la unidad funcional del hígado. Esta descripción se correlaciona con el concepto actual de unidad morfo-funcional hepática, descrita por Rappaport en 1.952 y también denominada acino [376]. A diferencia de los hepatocitos, el epitelio biliar está nutrido, de forma específica, por un nutrido entramado capilar dependiente de manera exclusiva de la arteria hepática, como han podido constatar numerosos estudios sobre la vascularización hepática [377-379]. Existe una gran cantidad de trabajos que han aportado datos sobre los cambios estructurales que acontecen en modelos experimentales de daño hepático produciéndose una respuesta adaptativa con modificaciones del plexo capilar peribiliar. Así por ejemplo, la ligadura experimental del conducto biliar, en un modelo de rata, estimula la proliferación de colangiocitos llegando a representar hasta el 30% de la masa celular hepática, cuando en condiciones normales, no supera el 2% [380-382]. Hoy conocemos las consecuencias que tienen sobre un injerto la presencia de un flujo arterial hepático inadecuado evolucionando desde el desarrollo de

una colestasis de grado leve hasta el fracaso rápidamente progresivo del injerto [74, 383].

Si tenemos en cuenta que el aporte vascular adecuado asegura una correcta oxigenación y soporte nutricional a los tejidos, nuestra teoría es que el estudio de los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios podría ofrecer datos predictivos precoces del desarrollo de patología biliar.

La ausencia de flujo arterial es un factor determinante del desarrollo de la colangiopatía isquémica y del consiguiente deterioro crónico del injerto. Hasta hoy, no se han podido identificar niveles de flujos arteriales que predigan el desarrollo de este tipo de patología. En nuestro caso, los flujos arteriales entre los que presentaban estenosis biliares no anastomóticas fueron superiores a los flujos arteriales de los que no desarrollaron estenosis biliares no anastomóticas (270 ml/min. y 261,7 ml/min. respectivamente), sin que esa diferencia fuese estadísticamente significativa. Por tanto, el flujo arterial es predictor claro de disfunción grave del injerto pero, en nuestros pacientes, no se comportaba como predictor de desarrollo de patología biliar no anastomótica, en ausencia de complicaciones vasculares.

En cuanto al flujo portal, encontramos asociación entre el valor de éste y la aparición de estenosis biliar no anastomótica. La mediana de los flujos portales en estos pacientes fue significativamente superior a la de los

pacientes que no presentaron la estenosis biliar no anastomótica (2.177,5 ml/min. frente a 1.503,5 ml/min.). En modelos experimentales porcinos de síndrome “small-for-size” se ha podido constatar que el hiperaflujo portal provoca un espasmo arterial compensatorio que se traduce en alteraciones histológicas, caracterizadas por colestasis, necrosis centrolobulillar e isquemia biliar [352]. En casos extremos de síndrome de small-for-size, en los que existe un flujo arterial pobre y un vasoespasmo severo, se puede hablar de una auténtica desarterialización funcional del injerto, colangiopatía isquémica e infarto parenquimatoso [384, 385].

En cuanto al flujo hepático total, los pacientes con estenosis biliares no anastomóticas tuvieron una media de 2.448 ml/min. frente a los 1.753 ml/min. de los que no la tuvieron. Esta diferencia de flujos fue especialmente a expensas del flujo portal que, en el caso de los que desarrollaron la patología biliar, fue de 2.178 ml/min. frente a los 1.504 ml/min. de los que no presentaron la patología biliar no anastomótica. Los flujos arteriales en estos grupos fueron similares con una media de 270 ml/min. frente a 262 ml/min. sin que se encontraran diferencias significativas entre ellos.

Con los resultados anteriores, podemos concluir que, si bien en nuestra serie el flujo arterial no ha sido predictor de daño biliar, la literatura relaciona ampliamente el déficit de flujo arterial con daño estructural biliar. Además, el hiperaflujo portal y el hiperaflujo hepático provocan

desarterialización funcional de los injertos y se comportan como predictores precoces del desarrollo de patología biliar no anastomótica.

11.7.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Los adelantos en el manejo anestésico, en la inmunosupresión y la técnica han conseguido mejorar los índices de supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante hepático. Según los datos de la UNOS, se considera que la supervivencia actual del trasplante hepático es del 85% al año, del 68% a los cinco años y de un 50% a los diez años [220, 386, 387]. Sin embargo existen pocos datos en la literatura de factores predictivos de mortalidad a largo plazo [256]. La mayoría de los estudios se basan en factores implicados en la mortalidad a corto plazo, especialmente en lo que respecta a factores perioperatorios, como la trombosis arterial aguda, el rechazo agudo, infecciones, hemorragia y la no función primaria además de factores relacionados con el donante [220, 388-390]. El primer estudio multicéntrico de carácter prospectivo que hace referencia a los factores predictivos de mortalidad a largo plazo es del año 2010, firmado por Watt. Una de las conclusiones más importantes de este estudio es que, a medida que aumenta el tiempo de seguimiento, las complicaciones renales y hepáticas lideran las principales causas de mortalidad en los pacientes trasplantados, seguidas de las tumorales, infecciones y eventos cardiovasculares [220, 386, 389-391].

En nuestro estudio, de los 364 pacientes incluidos, la mortalidad global fue del 25,8 % (94) con una tasa de mortalidad precoz del 3,8 % (14). La supervivencia global media fue de 87,6 meses con una supervivencia del 86 % a los 12 meses, del 77 % a los 24 meses y del 70 % a los 60 meses. La

mortalidad global no estuvo condicionada por el hepatocarcinoma ni por el VHC. En cuanto al CHC, fueron 139 casos pero en el análisis comparativo de las curvas de supervivencia no se encontraron diferencias en las medianas de supervivencia. El VHC estaba presente en 160 casos, con una mortalidad global del 28%. A pesar de la elevada proporción de pacientes con VHC, las curvas de supervivencia no fueron diferentes con una media de supervivencia de 83 meses frente a los 90 de los que no tenían VHC.

En total se presentaron 26 casos de disfunción muy grave (7,1%), con una mortalidad global del 61,5%. De los 26 casos, se retrasplantaron 16, mientras los otros 10 pacientes murieron sin tener opción a retrasplantarse. De los 16 pacientes que llegaron a retrasplantarse, 10 están vivos y 6 murieron, 3 de manera precoz, durante el primer mes postrasplante y ,los otros 3, a los 2, 4 y 8 meses respectivamente.

Analizando por grados de función encontramos que los pacientes que presentaron una peor función inicial (grado IV) presentaban una probabilidad de muerte del 40%, 45% y 50% a los 12, 24 y 60 meses respectivamente, a diferencia de los otros tres grupos cuyas probabilidades de muerte en esos mismos periodos fue de 9-16%, 16-22% y del 24-30% respectivamente. El análisis de las curvas fue significativo existiendo una peor supervivencia en los pacientes con grado de función IV frente a cada uno de los grados menores así como en la comparación conjunta del grado IV frente a I-II-III.

11.8.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y VALORES DE ICG-PDR

La tasa de eliminación plasmática del ICG se ha utilizado para determinar el pronóstico de pacientes críticos [316, 392-394]. En este tipo de pacientes, Ritz determinó que la vida media del ICG era más prolongada en los que presentaban enfermedad hepática previa y shock circulatorio [395]. El tiempo de vida media no sólo señalaba el grado de insuficiencia hepática sino que también indicaba el déficit de perfusión. Pollack [396], en pacientes traumatizados o en shock, demostró que los valores de ICG-PDR discriminaban entre los que sobrevivían y los que fallecían ($15.0 \text{ %/min.} \pm 6.9$ vs $6.6 \text{ %/min.} \pm 5.0$; $p < 0.0005$), mientras que los niveles de bilirrubina no discriminaban entre ambos grupos de pacientes. Sakka [394], en un estudio retrospectivo sobre 336 pacientes críticos determinó que el grupo de supervivientes tenía un valor promedio de eliminación de ICG del 16.5 %/min. , mientras que en el grupo de fallecidos era del 6.4 %/min. ($p < 0,001$). Observó que el ICG-PDR se correlaciona bien con la mortalidad, de modo que un ICG-PDR $< 8 \text{ %/min.}$ se correspondía con una mortalidad del 80%. Un ICG-PDR entre $8\text{-}16 \text{ %/min.}$ se correspondía con una mortalidad de casi el 50%, un ICG-PDR entre $16\text{-}24 \text{ %/min.}$ con una mortalidad alrededor del 20% y un ICG-PDR superior a 24 %/min. con una mortalidad inferior al 20%. En función del tiempo en que el ICG-PDR tarda en recuperarse, el pronóstico es significativamente distinto, de modo que un ICG-PDR bajo durante 5 días implica un peor pronóstico para el paciente. La sensibilidad y especificidad de ICG-PDR al ingreso en UCI era comparable al de otras escalas pronósticas ya validadas como el APACHE II y SAPS II y al analizar la

determinación de la medición simultánea de bilirrubina y del ICG-PDR del último día antes del éxitus, tenía mejor valor pronóstico el ICG-PDR que la bilirrubina [303].

Parece demostrado el impacto en la supervivencia de valores bajo de la tasa de aclaramiento del verde de indocianina. En nuestro caso, los valores promedios ICG-PDR no ofrecieron diferencias globales entre los pacientes que fallecieron y los que no lo hicieron. El ICG-PDR intraoperatorio medio fue de 18,6 %/min. frente a 18,2 %/min. y el de las 24 horas de 17,40 %/min. frente a 17,8 %/min. Cuando se analizaron los valores de aclaramiento por grados de disfunción, dentro de los que tuvieron peor grado (IV), el valor medio intraoperatorio de los que murieron fue de 9,5 %/min., frente a 12,2 %/min y a las 24 h, el valor medio de los que murieron fue de 7,6 %/min. frente a 10 %/min. en los que no murieron. La comparación de las curvas de supervivencia de los pacientes con disfunción muy grave y valor de ICG-PDR a las 24 h de 7,6 %/min. fue claramente significativa con una mortalidad asociada del 80 % en el grupo con valor inferior a 7,6 %/min. frente al 23 % de los que tuvieron un valor superior a 7,6 %/min. No ocurrió lo mismo con el ICG-PDR intraoperatorio de 9,5% pero la mortalidad asociada a los que tenían valores inferiores fue del 63,6 % frente al 33% de los que tuvieron un valor superior a 9,5 %/min. Por lo tanto, un valor de aclaramiento del verde de indocianina inferior a 7,6 %/min. en pacientes que clínicamente presenten disfunción grave del injerto, con niveles de AST superiores a 2.500 U/L y un INR corregido superior a 2,5,

tiene una mortalidad asociada del 80% y puede ser un indicador precoz de retrasplante urgente.

En cuanto al análisis del valor predictivo de mortalidad de nuestros puntos de corte de ICG-PDR, vimos que un valor de 10,8 %/min. intraoperatorios no predice mortalidad de forma global y el análisis individualizado por grado de disfunción tampoco ofreció ningún dato relevante de cara a la mortalidad a largo plazo si bien, las curvas de supervivencia parecen alejarse en las fases más precoces. Agrupando los grupos I-II-III y comparándolos con el IV se comprobó que la supervivencia media de los pacientes con función grado IV y valor de ICG-PDR inferior a 10,8 %/min. en el momento de la reperusión fue menor que la del resto de los grados de función agrupados, con una probabilidad de muerte del 67% a los 12, 24 y 60 meses respectivamente. El análisis de mortalidad a 30 día refleja una mayor mortalidad en los pacientes con disfunción grave (III) y una tendencia en los pacientes con el máximo grado de disfunción (IV).

En cuanto al valor de ICG-PDR de 10 %/min. a las 24 horas de la reperusión no se pudo observar impacto en la supervivencia analizando individualmente cada grupo de función pero sí se pudo encontrar al comparar los grados I-II-III agrupados frente al grado IV con una probabilidad de muerte del 24%, 33% y 44% a los 12, 24 y 60 meses. Igualmente, en el análisis de mortalidad precoz a los 30 días, se encuentra una mayor probabilidad de muerte en aquellos pacientes que tienen una

tasa de aclaramiento de verde de indocianina inferior a 10 %/min. a las 24 horas del trasplante.

Por lo tanto, la determinación del aclaramiento de verde de indocianina es predictor de mortalidad en los pacientes trasplantados, tanto en el momento de la reperusión como a las 24 horas. Los valores de referencia de 10,8 %/min. en la determinación intraoperatoria y de 10 %/min. en la determinación a las 24 horas, son excelentes predictores de mortalidad global y precoz pero en este estudio hemos podido constatar que un valor de ICG-PDR inferior a 7,6 %/min., si se asocia a una disfunción grado IV, tiene una probabilidad estimada de muerte del 80%.

11.9.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN FUNCIÓN DE LOS VALORES DE LOS FLUJOS VASCULARES HEPÁTICOS INTRAOPERATORIOS

Hoy día conocemos el impacto del hiperaflujo portal sobre el tejido hepático. La influencia de los flujos vasculares en la función del injerto hepático ha sido ampliamente estudiada y demostrada en el síndrome de small-for-size donde un flujo portal de 300 ml/min./100 g es capaz de desarrollar el síndrome clínico que le caracteriza con ictericia progresiva, coagulopatía y ascitis [397]. Actualmente no hay dudas de que el mecanismo fisiopatológico es el hiperaflujo portal.

Un hiperaflujo sinusoidal provoca denudación de las células endoteliales ocasionando fenómenos hemorrágicos en el tejido conectivo de los espacios porta, altera la microcirculación y provoca congestión vascular y necrosis hepatocitaria secundaria a la isquemia. Este proceso se ve intensificado por la activación del sistema buffer arterial que responde, con una intensa vasoconstricción, a los aumentos de flujo portal, aumentando más aún la hipoxia tisular y teniendo impacto en la función del injerto y la supervivencia de los pacientes [384, 398, 399].

En nuestra serie los flujos arteriales con valores superiores a 180 ml/min. no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global de los pacientes ni en la tasa de mortalidad precoz, si bien, aquellos pacientes que tuvieron flujos mayores de 180 ml/min. tuvieron una supervivencia global inferior con una probabilidad de muerte

a los 12, 24 y 60 meses del 8%, 20% y 30% respectivamente. Una posible explicación a estas diferencias podría deberse a que los pacientes con flujos arteriales superiores a 180 ml/min. también tuvieron un flujo portal medio de 1.379,4 ml/min. frente a los 1.584,9 ml/min. de los que tenían flujos arteriales inferiores a 180 ml/min. Estos diferentes flujos portales, estadísticamente significativos, pueden ser reflejo de la activación del sistema buffer arterial en su intento de compensar las deficiencias del flujo portal. Analizando por grados de disfunción, sólo se encontraron diferencias significativas en el grado I y cierta tendencia en el grado II, mientras en los grados más severos de disfunción, aunque se aprecia una clara separación en las curvas de supervivencia, el análisis estadístico no llegó a detectar diferencias significativas. Igualmente, comparando los grupos de función I-II-III frente al grupo IV no demostramos diferencias en la supervivencia aunque, con flujos inferiores a 180 ml/min., se observa una caída abrupta de la supervivencia en la fase inicial de la curva, siendo estadísticamente significativa esta diferencia y reflejando una mayor tasa de mortalidad precoz.

En cuanto a los flujos arteriales de 125 ml/min., no se encontraron diferencias en las curvas de supervivencia global ni a los 30 días comparando los diferentes grupos de función. Los pacientes que tuvieron flujos arteriales superiores a 125 ml/min. también tuvieron un flujo portal superior, siendo la media de 1.572,7 ml/min. frente a los 1.263,9 ml/min. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas y pueden

indicar un fracaso del sistema buffer arterial. Analizando por grados de función, sólo encontramos diferencias significativas en el grado I. La comparación de los grupos de función I-II-III frente al grupo IV arrojó diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes con flujos superiores e inferiores a 125 ml/min. siendo inferior en el grado de función IV.

En cuanto al flujo portal, ni los flujos de 1.400 ml/min. ni los de 1.200 ml/min. mostraron impacto en la supervivencia precoz ni a largo plazo. Tampoco encontramos diferencias entre los flujos arteriales asociados a estos grupos de flujos portales, con medias de 247,9 ml/min. y 274,85 ml/min. El análisis por grados de función tampoco despejó dudas en cuanto al impacto en la supervivencia pero, comparando los grados de función I-II-III frente al IV sí vimos una menor supervivencia en los pacientes con función IV y flujo portal superior a 1.400 ml/min. Con flujos portales de 1.200 ml/min. no encontramos diferencias en la supervivencia, ni en la global, ni en la precoz. Tampoco por grupo funcional, ni comparando los grados de función I-II-III frente al IV. Lo que sí pudimos observar es que los flujos arteriales asociados a los que tenían un flujo portal superior e inferior a 1.200 ml/min. fueron diferentes desde el punto de vista estadístico, siendo menores en los pacientes con flujos portales inferiores a 1.200 ml/min.

Finalmente, el análisis del flujo hepático total y su impacto en la supervivencia no demostró diferencias significativas en lo que respecta a la

supervivencia global ni a los 30 días. El análisis comparativo de los diferentes grados de disfunción y el análisis del grupo I-II-III frente al IV tampoco ofreció diferencias.

El análisis simultáneo del valor de aclaramiento del verde de indocianina y los flujos vasculares intraoperatorios no ha podido demostrar una relación directa de los valores de ICG-PDR y los flujos vasculares en su impacto en la supervivencia a largo plazo ni a 30 días.

Por tanto, el hiperaflujo portal, la congestión venosa, la hipoperfusión arterial y la masa hepática funcional insuficiente son trascendentales en la función del injerto del donante vivo y también podrían jugar un papel importante en la disfunción del injerto completo. En nuestro caso, flujos arteriales inferiores a 125 ml/min. tienen impacto en la supervivencia en los primeros 30 días en aquellos pacientes que tienen un mayor grado de disfunción inicial del injerto. La asociación de la tasa de aclaramiento de verde de indocianina y los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios no han demostrado un impacto en las curvas de supervivencias en los valores estudiados.

11.10.- ANALISIS MULTIVARIANTE DE MORTALIDAD

En el análisis univariante de los factores que condicionan la muerte a largo plazo del paciente trasplantado, ni la determinación del índice de aclaramiento del verde de indocianina, ni la medición de los flujos vasculares hepáticos intraoperatorios se mostraron como variables predictoras de mortalidad a largo plazo. Tras el análisis multivariante, sólo se mantuvieron como variables estadísticamente significativas, la insuficiencia renal preoperatoria, entendiendo como tal una creatinina basal superior a 1, y un gasto cardiaco basal del receptor inferior a 7,7 l/min. En el análisis de los diferentes grupos de pacientes, estratificados por el número y tipo de factores de riesgos que presentaban, pudimos apreciar que la peor supervivencia correspondía a aquellos pacientes que tenían un gasto cardiaco inferior a 7,7 l/min. y además presentaban insuficiencia renal preoperatoria. Los pacientes que presentaban estos dos factores tenían una probabilidad de muerte del 23%, 32% y 49% al año, 2 años y 5 años respectivamente, no llegando ninguno a los 10 años de supervivencia. Estos resultados corroboran los de la literatura reciente que definen, como variables predictoras de mortalidad a largo plazo, factores no relacionados con la enfermedad hepática o complicaciones del trasplante sino a los factores de riesgo cardiovascular y renales.

Por otro lado, en el análisis multivariante de predicción de mortalidad a 30 días, los factores cambiaron de manera radical. Se construyeron varios modelos en base al valor del índice de aclaramiento del verde de

indocianina utilizado. Si consideramos el valor intraoperatorio de aclaramiento del verde de indocianina inferior a 10 %/min. asociado a un valor de INR superior a 2,5 obtuvimos una probabilidad de muerte en el primer mes del 40%, subiendo al 50% en caso de valores inferiores a 9,5 %/min. Con los valores del primer día, comprobamos que la probabilidad de muerte en el primer mes es del 28% en el grupo de pacientes con ICG-PDR e INR al primer día menor de 10 %/min. y superior a 2,5 respectivamente y que esta probabilidad aumenta hasta el 50% en el caso de ICG-PDR menor de 7,6 %/min. el primer día, asociado a un valor de INR superior a 2,5.

Por lo tanto, el aclaramiento del verde de indocianina y el INR en las primeras 24 horas son los únicos factores que se mantienen como predictores de mortalidad precoz.

XII.- CONCLUSIONES .

CONCLUSIONES

- 1.- El valor del aclaramiento del verde de indocianina predice la función precoz del injerto hepático.
- 2.- Valores de aclaramiento del verde de indocianina de 10,8 %/min. a los 60 minutos de la reperusión o de 10 %/min a las 24 horas, son predictores precoces de disfunción, aumentando el riesgo de disfunción grave ocho y doce veces respectivamente.
- 3.- Flujos arteriales intraoperatorios inferiores a 125 ml/min. son predictores de disfunción precoz. Flujos arteriales intraoperatorios superiores a 180 ml/min. actúan como factor protector.
- 4.- Flujos portales intraoperatorios superiores a 1.400 ml/min. son predictores de disfunción grave.
- 5.- Flujos hepáticos totales intraoperatorios inferiores a 1.450 ml/min. son predictores de disfunción grave.
- 6.- Valores de aclaramiento de verde de indocianina en las primeras veinticuatro horas no predicen el desarrollo de estenosis biliar no anastomótica de forma global.

7.- Flujos hepáticos totales intraoperatorios superiores a 2.025 ml/min. tienen mayor riesgo de desarrollar estenosis biliar no anastomótica.

8.- Valores de aclaramiento del verde de indocianina inferiores a 10,8 %/min. en el momento de la reperfusión o superiores a 10 %/min. en las primeras 24 horas, son predictores de mortalidad precoz en los pacientes trasplantados con peor grado de función inicial.

9.- Aclaramientos de verde de indocianina inferiores a 7,6 %/min. a las 24 horas tienen una probabilidad de muerte precoz del 80% en los pacientes con disfunción grave.

10.- Los flujos arteriales y hepáticos totales intraoperatorios no se han mostrado como predictores de mortalidad global ni a los 30 días pero flujos portales intraoperatorios inferiores a 1.400 ml/min. son predictores de mortalidad en los pacientes con función grado IV.

11.- La asociación de los flujos hepáticos a los valores de aclaramiento de verde de indocianina no ha aportado una mayor capacidad predictiva de disfunción, mortalidad precoz y tardía ni en el desarrollo de daño biliar no anastomótico.

XIII.- ANEXOS

ANEXO I

<u>Variable</u>	<u>Etiqueta</u>
ArtPermeableCompBiliar	Permeabilidad de la arteria hepática en el momento de la complicación biliar
BilBasal	Bilirrubina basa del receptor
Bildia1	Bilirrubina del receptor el primer día
Bildia2	Bilirrubina del receptor el segundo día
Bildia3	Bilirrubina del receptor el tercer día
CausaMortal	Causa de fallecimiento del paciente
ClavienDindo	Clasificación de las complicaciones biliares en función de la clasificación de Clavien-Dindo
CompABO	Compatibilidad ABC donante / receptor
CPREPreqx	Realización de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica prequirúrgica
Creatiningreso	Creatinina del receptor al ingreso
CriopIntraop	Administración de crioprecipitados en quirófano
Criospostop	Administración de crioprecipitados en los tres primeros días de postoperatorio
CTHPPreQx	Realización de colangiografía transparietohepática prequirúrgica

DilatacionesPreQx	Número de dilataciones de la anastomosis biliar previas o no a la reconversión biliar
DonantevirusC	Donante virus C positivo
EdadDonante	Edad del donante
CausaMuerte	Causa de muerte del donante
CMV	Infección por Citomegalovirus
Diabetes	Diabetes en el receptor
DiasRea	Días de estancia en la unidad de reanimación
DL	Diabetes mellitus en el receptor
DopplerPostop	Realización de Doppler postoperatorio
DosisNoraDonan	Dosis de noradrenalina en el donante
Dxsind	Diagnóstico sindrómico del receptor
Edad	Edad del receptor
Estado	Supervivencia del paciente
EstanciaHosp	Estancia hospitalaria
EstenosisAnastBiliar	Estenosis anastomótica de la vía biliar
EstenosisNoAnastBiliar	Estenosis no anastomótica de la vía biliar
Etiología	Enfermedad del receptor
FechaMortal	Fecha de fallecimiento
FechaTH	Fecha del trasplante
FC	Frecuencia cardíaca en el receptor pretrasplante
FibrinogenoIntraop	Administración de fibrinógeno en quirófano

FibrinPostop	Administración de fibrinógeno en los tres primeros días de postoperatorio (sí /no)
FlujoArterialIntraop	Flujo arterial intraoperatorio
FlujoHepaticoTotal	Flujo hepático total
FlujoPortalIntraop	Flujo Portal intraoperatorio
Fugabiliar	Fuga biliar postoperatoria
Fumador	Hábito tabáquico en el receptor
Funcionglobal	Grado de función inicial según criterios de Toronto modificados (I-IV)
GC	Gasto cardiaco en el receptor pretrasplante
GGTDon	GGT del donante en el día de la extracción
GOTbasal	GOT del receptor pretrasplante
GOTdia1	GOT del receptor el primer día postrasplante
GOTdia2	GOT del receptor el segundo día postrasplante
GOTdia3	GOT del receptor el tercer día postrasplante
GOTDon	GOT del donante en el día de la extracción
GPTDon	GPT del donante en el día de la extracción
GradPortal	Gradiente portal en el receptor pretrasplante
GrupoDonante	Grupo sanguíneo del donante
GrupoReceptor	Grupo sanguíneo del receptor
Hbingreso	Hemoglobina del receptor al ingreso
HematiesIntraop	Transfusión de hematíes en quirófano

HematiesPostop	Transfusión de hematíes en los tres primeros días de postoperatorio
HepatoCa	Hepatocarcinoma en el receptor
HipotenDonante	Hipotensión en el donante
HTA	Hipertensión arterial en el receptor
IMCDonante	Índice de masa corporal del donante
IMCreceptor	Índice de masa corporal del receptor
INRBasal	INR del receptor al ingreso
INRdia1	INR el primer día postrasplante
INRdia2	INR el segundo día postrasplante
INRdia3	INR el tercer día postrasplante
INRreperusión	INR del receptor en la reperusión
IsqCaliente	Tiempo de isquemia caliente
IsqFria	Tiempo de isquemia fría
IsquemTotal	Tiempo de isquemia Total
MELD	Puntuación MELD el día del trasplante
MELDSodio	Puntuación MELD-sodio el día del trasplante
MesesPatologiaBiliar	Momento de aparición de la patología biliar en relación al tiempo total de seguimiento
MFP	Malfunción primaria
Noradia1	Utilización de noradrenalina el primer día de postoperatorio
Noradia2	Utilización de noradrenalina el segundo día de postoperatorio

Noradia3	Utilización de noradrenalina el tercer día de postoperatorio
NoraDonante	Utilización de noradrenalina en el donante
NoraIntraop	Utilización de noradrenalina intraoperatoria
Norapo	Utilización de noradrenalina postoperatoria
NumCriopIntraop	Número de crioprecipitados en quirófano
NumCriospostop	Número de crioprecipitados en los tres primeros días de postoperatorio
NumFibrinogenoIntraop	Gramos de fibrinógeno administrados intraoperatoriamente
NumFibrinPostop	Gramos de fibrinógeno administrados en los tres primeros días de postoperatorio
NumHematiesIntraop	Número de concentrados de hematíes transfundidos en quirófano
NumHematiesPostop	Número de concentrados de hematíes transfundidos en los tres primeros días de postoperatorio
NumPlaquetasIntraop	Número de unidades de plaquetas transfundidos en quirófano
NumPlaquetasPostop	Número de unidades de plaquetas transfundidos en los tres primeros días de postoperatorio
NumPlasmaIntraop	Número de unidades de plasma transfundidos en quirófano

NumPlasmaPostop	Número de unidades de plasma transfundidos en los tres primeros días de postoperatorio
NumRechazos	Número de rechazos agudos
PAD	Presión arterial diastólica en el receptor pretrasplante
PAM	Presión arterial media en el receptor pretrasplante
PAP	Presión en la arteria pulmonar en el receptor pretrasplante
ParadaDonante	Parada cardíaca en el donante
PCP	Presión capilar pulmonar en el receptor pretrasplante
PDRdia1	Aclaramiento de verde de indocianina a las 24 horas del trasplante
PDRdia2	Aclaramiento de verde de indocianina a las 48 horas del trasplante
PDRdia3	Aclaramiento de verde de indocianina a las 72 horas del trasplante
PDRReperf60	Aclaramiento de verde de indocianina a los 60 minutos de la reperfusión
Peso	Peso del receptor
PlaquetasIntraop	Transfusión de plaquetas en quirófano

PlaquetasPostop	Transfusión de plaquetas en los tres primeros días de postoperatorio
PlasmaIntraop	Transfusión de plasma en quirófano
PlasmaPostop	Transfusión de plasma en los tres primeros días de postoperatorio
Portocava	Realización de anastomosis portocava durante el trasplante
PSHE	Presión suprahepática enclavada en el receptor pretrasplante
PSHL	Presión suprahepática libre en el receptor pretrasplante
RechazoCelularAgudo	Rechazo celular agudo
Rechazoductopénico	Rechazo ductopénico
RelacionIMC	Relación entre el índice de masa corporal del donante y el índice de masa corporal del receptor.
Reperfusión	Modo de reperfusión inicial del injerto
Retrasplante	Retrasplante programado
RetrasptrasMalf	Retrasplante tras malfunción
R15dia1	Tasa de retención de verde de indocianina a los 15 minutos de la su administración a las 24 horas del trasplante

R15dia2	Tasa de retención de verde de indocianina a los 15 minutos de la su administración a las 48 horas del trasplante
R15dia3	Tasa de retención de verde de indocianina a los 15 minutos de la su administración a las 72 horas del trasplante
R15Reperf60	Tasa de retención de verde de indocianina a los 15 minutos de la su administración tras la reperfusión
RHDonante	Grupo Rh del donante
RVP	Resistencias vasculares periféricas en el receptor pretrasplante
SDHepatoPulm	Presencia de síndrome hepatopulmonar en el receptor
SDHepRenal	Presencia de síndrome hepatorenal en el receptor
SexoDonante	Sexo del donante
SexoReceptor	Sexo del receptor
SíndromeReperfusión	Desarrollo de síndrome de reperfusión
SodioDonante	Sodio del donante
SodioDonanteCat	Sodio del donante categorizado 150
SolucionPreservacion	Solución de preservación utilizada
StentBiliar	Colocación de prótesis biliar
SupervilInjerto	Supervivencia del injerto

SupervPaciente	Supervivencia global del paciente
Talla	Talla del receptor
Técnica	Técnica quirúrgica
TiempoQx	Tiempo de duración de la cirugía
TiempoUVI	Tiempo de estancia en UVI del donante
TipoTx	Tipo de trasplante (Progr. / Urgente)
TIPS	Shunt porto-sistémico intrahepático
TipoProblemaBiliar	Tipo de problema biliar postoperatorio
TranexIntraop	Administración de ácido tranexámico en quirófano
Trombectomía	Realización de trombectomía portal intraoperatoria
TtoComBilTrHY	Tratamiento de las complicaciones biliares tras la reconversión biliar.
VentilacionMecanica	Días de ventilación mecánica postrasplante
VHB	Receptor con virus de la hepatitis B
VHC	Receptor con virus de la hepatitis C
VHD	Receptor con virus de la hepatitis D
ViaBiliar	Reconstrucción de la vía biliar
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana adquirida

ANEXO II

TABLAS DE ESTUDIO DE NORMALIDAD

Tabla 1.

Prueba no paramétrica de Kolmogorov-Smirnov.

		PDR 60 min	PDR REA día 1
N		319	317
Parámetros normales	Media	18,2894	17,7322
	Desviación típica	8,20955	8,13661
Diferencias más extremas	Absoluta	,086	,057
	Positiva	,086	,057
	Negativa	-,039	-,033
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,528	1,015
Sig. asintót. (bilateral)		,019	,254

Tabla 2.

Prueba de normalidad del flujo arterial intraoperatorio.

		Flujo arterial intraoperatorio
N		150
Parámetros normales ^{a,b}	Media	262,11
	Desviación típica	142,042
Diferencias más extremas	Absoluta	0,175
	Positiva	0,175
	Negativa	-0,079
Z de Kolmogorov-Smirnov		2,141
Sig. asintót. (bilateral)		0,000

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Tabla 3.

Prueba de normalidad del flujo portal intraoperatorio.

		Flujo portal intraoperatorio
N		150
Parámetros normales ^{a,b}	Media	1535,65
	Desviación típica	541,720
Diferencias más extremas	Absoluta	0,109
	Positiva	0,109
	Negativa	-0,068
Z de Kolmogorov-Smirnov		1,335
Sig. asintót. (bilateral)		0,057

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

Tabla 4.

Prueba de normalidad del flujo hepático total intraoperatorio.

		Flujo hepático total intraoperatorio
N		150
Parámetros normales ^{a,b}	Media	1793,76
	Desviación típica	572,062
Diferencias más extremas	Absoluta	0,081
	Positiva	0,081
	Negativa	-0,054
Z de Kolmogorov-Smirnov		0,997
Sig. asintót. (bilateral)		0,273

a. La distribución de contraste es la Normal.

b. Se han calculado a partir de los datos.

ANEXO III

TABLAS DE DATOS ESTADISTICOS

Tabla 1.

Valores promedios de ICG-PDR durante los tres primeros días.

ICG-PDR	Media	Mínimo	Máximo	Desviación típica
ICG- PDR 60	18,29	2,40	57,40	8,21
ICG- PDR día 1	17,73	1,20	47,60	8,14
ICG- PDR día 2	15,96	3,20	44,00	7,68
ICG- PDR día 3	12,87	2,80	34,20	6,26

Tabla 2.

ICG-PDR-60 y grados de función I-II-III-IV.

		ICG- PDR 60		
		N	Media	Desviación típica
Función	I	86	19,96	8,63927
	II	159	19,01	8,07429
	III	51	16,54	6,84114
	IV	23	10,94	5,73782

Tabla 3.

Número de casos de cada grado de función con valores de ICG-PDR60 e ICG-PDRdía1 dicotomizados en 10.8 %/min. y 10 %/min.

		Función				I-II-III / IV	
		I	II	III	IV	I-II-III	IV
PDR60	>10,8	73	142	41	8	256	8
	<10,8	13	17	10	15	40	15
PDRdía1	>10	80	135	41	8	256	8
	<10	7	17	14	15	38	15

Tabla 4.

ICG-PDRdía1 y grados de función I-II-III-IV.

		ICG- PDRdía1		
		N	Media	Desviación típica
Función	I	87	21,46	8,40288
	II	152	17,93	7,40414
	III	55	15,00	6,98962
	IV	23	8,85	4,71804

Tabla 5.

ICG-PDRdía2 y grados de función I-II-III-IV.

		ICG- PDRdía2		
		N	Media	Desviación típica
Función	I	97	19,47	8,43
	II	178	16,42	6,39
	III	63	12,57	7,77
	IV	26	9,44	6,27

Tabla 6.

ICG-PDRdía3 y grados de función I-II-III-IV.

		ICG- PDRdía3		
		N	Media	Desviación típica
Función	I	97	14,61	6,23
	II	178	13,85	5,88
	III	63	10,36	6,42
	IV	26	7,51	2,46

Tabla 7.

Valores del ICG-PDR durante los tres primeros días y grados de función del injerto.

	Función				I-II-III frente IV	
	I	II	III	IV	I-II-III	IV
	Media	Media	Media	Media	Media	Media
PDR 60	19,96	19,01	16,54	10,94	18,86	10,94
PDR día 1	21,46	17,93	15,00	8,85	18,43	8,85
PDR día 2	19,47	16,42	12,57	9,44	16,37	9,44
PDR día 3	14,61	13,85	10,36	7,51	13,25	7,51

Tabla 8.

Flujos arteriales intraoperatorios.

			Estadístico	Error típ.
Flujo arterial intraoperatorio	Media		262,11	11,598
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	239,20	
		Límite superior	285,03	
	Media recortada al 5%		248,39	
	Mediana		241,50	
	Varianza		20175,994	
	Desv. típ.		142,042	
	Mínimo		20	
	Máximo		900	
	Rango		880	
	Amplitud intercuartil		120	
	Asimetría		1,835	0,198
	Curtosis		4,958	0,394

Tabla 9.

Flujos arteriales intraoperatorios y función grado I.

	Función		Estadístico	Error típ.
Flujo arterial intraoperatorio	I	Media	279,45	23,193
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	232,21
			Límite superior	326,70
		Media recortada al 5%	267,64	
		Mediana	243,00	
		Varianza	17750,88	
		Desv. típ.	133,232	
		Mínimo	65	
		Máximo	805	
		Rango	740	
		Amplitud intercuartil	133	
		Asimetría	1,986	0,409
		Curtosis	6,687	0,798

Tabla 10.

Flujos arteriales intraoperatorios y función grado II.

	Función		Estadístico	Error típ.
Flujo arterial intraoperatorio	II	Media	262,93	13,520
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	236,05
			Límite superior	289,81
		Media recortada al 5%	250,38	
		Mediana	250,00	
		Varianza	15902,646	
		Desv. típ.	126,106	
		Mínimo	90	
		Máximo	750	
		Rango	660	
		Amplitud intercuartil	120	
		Asimetría	1,824	0,258
		Curtosis	4,502	0,511

Tabla 11.

Flujos arteriales intraoperatorios y función grado III.

	Función		Estadístico	Error típ.
Flujo arterial intraoperatorio	III	Media	241,96	31,585
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	176,45
			Límite superior	307,46
		Media recortada al 5%	230,43	
		Mediana	205,00	
		Varianza	22944,862	
		Desv. típ.	151,476	
		Mínimo	20	
		Máximo	700	
		Rango	680	
		Amplitud intercuartil	160	
		Asimetría	1,264	0,481
		Curtosis	2,556	0,935

Tabla 12.

Flujos arteriales intraoperatorios y función grado IV.

	Función		Estadístico	Error típ.
Flujo arterial intraoperatorio	IV	Media	236,43	113,582
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	-41,50
			Límite superior	514,35
		Media recortada al 5%	210,48	
		Mediana	125,00	
		Varianza	90305,952	
		Desv. típ.	300,509	
		Mínimo	40	
		Máximo	900	
		Rango	860	
		Amplitud intercuartil	170	
		Asimetría	2,373	0,794
		Curtosis	5,851	1,587

Tabla 13.
Flujos portales intraoperatorios.

			Estadístico	Error típ.
Flujo portal intraoperatorio	Media		1535,65	44,231
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1448,25	
		Límite superior	1623,05	
	Media recortada al 5%		1508,76	
	Mediana		1500,00	
	Varianza		293460,993	
	Desv. típ.		541,720	
	Mínimo		200	
	Máximo		3500	
	Rango		3300	
	Amplitud intercuartil		605	
	Asimetría		0,831	0,198
	Curtosis		1,886	0,394

Tabla 14.
Flujos portales intraoperatorios y función grado I.

	Función		Estadístico	Error típ.
Flujo portal intraoperatorio	I	Media	1609,64	92,969
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1420,27
			Límite superior	1799,01
		Media recortada al 5%		1581,47
		Mediana		1590,00
		Varianza		285224,93
		Desv. típ.		534,065
		Mínimo		500
		Máximo		3500
		Rango		3000
		Amplitud intercuartil		653
		Asimetría		1,132
		Curtosis		4,058

Tabla 15.

Flujos portales intraoperatorios y función grado II.

	Función		Estadístico	Error típ.
Flujo portal intraoperatorio	II	Media	1574,83	58,196
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1459,14
			Límite superior	1690,52
		Media recortada al 5%	1536,87	
		Mediana	1500,00	
		Varianza	294650,84	
		Desv. típ.	542,818	
		Mínimo	500	
		Máximo	3300	
		Rango	2800	
		Amplitud intercuartil	680	
		Asimetría	0,990	0,258
		Curtosis	1,500	0,511

Tabla 16.

Flujos portales intraoperatorios y función grado III.

	Función		Estadístico	Error típ.
Flujo portal intraoperatorio	III	Media	1357,39	120,010
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1108,51
			Límite superior	1606,28
		Media recortada al 5%	1358,21	
		Mediana	1300,00	
		Varianza	331256,522	
		Desv. típ.	575,549	
		Mínimo	200	
		Máximo	2500	
		Rango	2300	
		Amplitud intercuartil	800	
		Asimetría	0,082	0,481
		Curtosis	0,607	0,935

Tabla 17.

Flujos portales intraoperatorios y función grado IV.

	Función		Estadístico	Error típ.
Flujo portal intraoperatorio	IV	Media	1285,71	107,855
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1021,80
			Límite superior	1549,63
		Media recortada al 5%	1273,02	
		Mediana	1200,00	
		Varianza	81428,571	
		Desv. típ.	285,357	
		Mínimo	1000	
		Máximo	1800	
		Rango	800	
		Amplitud intercuartil	500	
		Asimetría	0,984	0,794
		Curtosis	0,617	1,587

Tabla 18.

Flujo hepático total intraoperatorio.

			Estadístico	Error típ.
Flujo hepático total intraoperatorio	Media		1793,76	46,709
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1701,46	
		Límite superior	1886,06	
	Media recortada al 5%		1771,57	
	Mediana		1725,00	
	Varianza		327255,257	
	Desv. típ.		572,062	
	Mínimo		220	
	Máximo		3814	
	Rango		3594	
	Amplitud intercuartil		753	
	Asimetría		0,574	0,198
	Curtosis		1,341	0,394

Tabla 19.

Flujo hepático total intraoperatorio y función grado I.

	Función		Estadístico	Error típ.	
Flujo hepático total intraoperatorio	I	Media		1889,06	98,745
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1687,92	
			Límite superior	2090,20	
		Media recortada al 5%		1860,86	
		Mediana		1914,00	
		Varianza		321767,18	
		Desv. típ.		567,245	
		Mínimo		740	
		Máximo		3814	
		Rango		3074	
		Amplitud intercuartil		653	
		Asimetría		1,005	0,409
		Curtosis		3,188	0,798

Tabla 20.

Flujo hepático total intraoperatorio y función grado II.

	Función		Estadístico	Error típ.	
Flujo hepático total intraoperatorio	II	Media		1837,76	59,759
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1718,96	
			Límite superior	1956,55	
		Media recortada al 5%		1807,34	
		Mediana		1850,00	
		Varianza		310684,16	
		Desv. típ.		557,390	
		Mínimo		800	
		Máximo		3515	
		Rango		2715	
		Amplitud intercuartil		700	
		Asimetría		0,751	0,258
		Curtosis		0,814	0,511

Tabla 21.

Flujo hepático total intraoperatorio y función grado III.

	Función		Estadístico	Error típ.	
Flujo hepático total intraoperatorio	III	Media		1599,35	132,999
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1323,52	
			Límite superior	1875,17	
		Media recortada al 5%		1608,43	
		Mediana		1505,00	
		Varianza		406843,87	
		Desv. típ.		637,843	
		Mínimo		220	
		Máximo		2825	
		Rango		2605	
		Amplitud intercuartil		740	
		Asimetría		-0,173	0,481
		Curtosis		0,546	0,935

Tabla 22.

Flujo hepático total intraoperatorio y función grado IV.

	Función		Estadístico	Error típ.	
Flujo hepático total intraoperatorio	IV	Media		1436,43	115,865
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1152,92	
			Límite superior	1719,94	
		Media recortada al 5%		1426,03	
		Mediana		1450,00	
		Varianza		93972,619	
		Desv. típ.		306,550	
		Mínimo		1090	
		Máximo		1970	
		Rango		880	
		Amplitud intercuartil		475	
		Asimetría		0,662	0,794
		Curtosis		0,217	1,587

Tabla 23.

Porcentaje de flujo arterial y portal intraoperatorio y grados de función.

	Función				I-II-III frente Función IV en la serie	
	I	II	III	IV	I-II-III	IV
	Media	Media	Media	Media	Media	Media
% flujo arterial en el flujo hepático total	15	15	16	14	15	14
% flujo portal en el flujo hepático total	85	85	84	86	85	86

Tabla 24.

Flujo arterial intraoperatorio de 180 ml/min.y grados de función I-II-III/IV.

Tabla de contingencia FlujoArt.180 * Función IV					
			Función_IV_OR		Total
			IV	I-II-III	
FlujoArt.180	< 180	Recuento	2	112	114
		% dentro de Función IV OR	28,6%	78,3%	76,0%
	> 180	Recuento	5	31	36
		% dentro de Función IV OR	71,4%	21,7%	24,0%
Total		Recuento	7	143	150
		% dentro de Función IV OR	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	9,055	1	,003		
Corrección por continuidad	6,533	1	,011		
Razón de verosimilitudes	7,426	1	,006		
Estadístico exacto de Fisher				,009	,009
Asociación lineal por lineal	8,995	1	,003		
N de casos válidos	150				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FlujoArt.180 (< 180 / > 180)	,111	,020	,598
Para la cohorte Función_IV_OR = IV	,126	,026	,623
Para la cohorte Función_IV_OR = I-II-III	1,141	,998	1,304
N de casos válidos	150		

Tabla 25.

Flujo portal asociado al flujo arterial dicotomizado en 180 ml/min.

Estadísticos de grupo

	FlujoArt. 180	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Flujo portal intraoperatorio	< 180	114	1584,98	523,493	49,030
	> 180	36	1379,44	575,768	95,961

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Flujo portal intraoperatorio	Se han asumido varianzas iguales	,084	,772	2,005	148	,047
	No se han asumido varianzas iguales			1,907	54,508	,062

Tabla 26.

Flujo arterial intraoperatorio de 125 ml/min.y grados de función I-II-III/IV.

Tabla de contingencia FlujoArt.125 * Función_IV_OR					
			Función_IV_OR		Total
			IV	I-II-III	
FlujoArt.125	< 125	Recuento	4	14	18
		% dentro de Función IV OR	57,1%	9,8%	12,0%
	> 125	Recuento	3	129	132
		% dentro de Función IV OR	42,9%	90,2%	88,0%
Total		Recuento	7	143	150
		% dentro de Función IV OR	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	14,170	1	,000	,004	,004
Corrección por continuidad	10,041	1	,002		
Razón de verosimilitudes	8,868	1	,003		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	14,075	1	,000		
N de casos válidos	150				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FlujoArt. 125 (< 125 / > 125)	12,286	2,492	60,567
Para la cohorte Función_IV_OR = IV	9,778	2,379	40,195
Para la cohorte Función_IV_OR = I-II-III	,796	,621	1,020
N de casos válidos	150		

Tabla 27.

Flujo portal asociado al flujo arterial dicotomizado en 125 ml/min.

Estadísticos de grupo

	FlujoArt. 125	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Flujo portal	< 125	18	1263,89	531,315	125,232
intraoperatorio	> 125	132	1572,71	534,433	46,516

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Flujo portal intraoperatorio	Se han asumido varianzas iguales	,037	,847	-2,301	148	,023
	No se han asumido varianzas iguales			-2,312	21,960	,031

Tabla 28.

Porcentaje del flujo portal intraoperatorio en el flujo hepático total y grados de función.

	Funcionglobal			
	I	II	III	IV
	Media	Media	Media	Media
% portal en el flujo hepático total	85	85	84	86

Tabla 29.

Flujo portal intraoperatorio de 1.400 ml/min.y grados de función I-II-III/IV.

			Función_IV_OR		Total
			IV	I-II-III	
FlujoPortal_1400	> 1400	Recuento	5	66	71
		% dentro de Función IV OR	71,4%	46,2%	47,3%
	< 1400	Recuento	2	77	79
		% dentro de Función IV OR	28,6%	53,8%	52,7%
Total		Recuento	7	143	150
		% dentro de Función IV OR	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,710	1	,191		
Corrección por continuidad	,846	1	,358		
Razón de verosimilitudes	1,748	1	,186		
Estadístico exacto de Fisher				,256	,179
Asociación lineal por lineal	1,699	1	,192		
N de casos válidos	150				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FlujoPortal_1400 (> 1400 / < 1400)	2,917	,548	15,532
Para la cohorte Función_IV_OR = IV	2,782	,557	13,891
Para la cohorte Función_IV_OR = I-II-III	,954	,886	1,026
N de casos válidos	150		

		MFP_OR		Total
		III-IV	I-II	
FlujoPortal_1400_OR	< 1400	10	69	79
	> 1400	20	51	71
Total		30	120	150

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	5,623	1	,018	,024	,015
Corrección por continuidad	4,695	1	,030		
Razón de verosimilitudes	5,681	1	,017		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	5,585	1	,018		
N de casos válidos	150				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FlujoPortal_1400_OR (< 1400 / > 1400)	,370	,159	,857
Para la cohorte MFP_OR = III-IV	,449	,226	,894
Para la cohorte MFP_OR = I-II	1,216	1,028	1,439
N de casos válidos	150		

Tabla 30.

Flujos arteriales asociados a flujos portales dicotomizados en 1.400 ml/min.

Estadísticos de grupo

FlujoPortal_1400		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Flujo arterial	> 1400	71	247,94	145,999	17,327
intraoperatorio	< 1400	79	274,85	138,076	15,535

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Flujo arterial intraoperatorio	Se han asumido varianzas iguales	,038	,846	-1,160	148	0,248
	No se han asumido varianzas iguales			-1,156	144,168	0,250

Tabla 31.

Flujo portal intraoperatorio de 1.200 ml/min.y grados de función I-II-III/IV.

			Función_IV_OR		Total
			IV	I-II-III	
FlujoPortal_1200	< 1200	Recuento	4	44	48
		% dentro de Función IV OR	57,1%	30,8%	32,0%
	> 1200	Recuento	3	99	102
		% dentro de Función IV OR	42,9%	69,2%	68,0%
Total		Recuento	7	143	150
		% dentro de Función IV OR	100,0%	100,0%	100,0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,133	1	,144		
Corrección por continuidad	1,093	1	,296		
Razón de verosimilitudes	1,969	1	,161		
Estadístico exacto de Fisher				,211	,148
Asociación lineal por lineal	2,119	1	,145		
N de casos válidos	150				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FlujoPortal_1200 (< 1200 / > 1200)	3,000	,644	13,973
Para la cohorte Función_IV_OR = IV	2,833	,660	12,165
Para la cohorte Función_IV_OR = I-II-III	,944	,862	1,035
N de casos válidos	150		

		MFP_OR		Total
		III-IV	I-II	
FlujoPortal_1200	< 1200	14	34	48
	> 1200	16	86	102
Total		30	120	150

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	3,707	1	,054		
Corrección por continuidad	2,912	1	,088		
Razón de verosimilitudes	3,548	1	,060		
Estadístico exacto de Fisher				,079	,046
Asociación lineal por lineal	3,682	1	,055		
N de casos válidos	150				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FlujoPortal_1200 (< 1200 / > 1200)	2,213	,975	5,024
Para la cohorte MFP_OR = III-IV	1,859	,990	3,491
Para la cohorte MFP_OR = I-II	,840	,688	1,026
N de casos válidos	150		

Tabla 32.

Flujos arteriales asociados a flujos portales dicotomizados en 1.200 ml/min.

Estadísticos de grupo

FlujoPortal_1200		N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Flujo arterial	< 1200	48	228,40	115,884	16,726
intraoperatorio	> 1200	102	277,98	150,734	14,925

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Flujo arterial intraoperatorio	Se han asumido varianzas iguales	1,350	,247	-2,015	148	0,046
	No se han asumido varianzas iguales			-2,212	117,095	0,029

Tabla 33.

Flujo hepático total intraoperatorio de 1.450 ml/min. y grado de función I-II-III/IV.

		Función_IV_OR		Total
		IV	I-II-III	
FlujoHT_1450	< 1450	4	40	44
	> 1450	3	103	106
Total		7	143	150

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,739	1	,098	,195	,112
Corrección por continuidad	1,513	1	,219		
Razón de verosimilitudes	2,463	1	,117		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	2,721	1	,099		
N de casos válidos	150				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FlujoHT_1450 (< 1450 / > 1450)	3,433	,735	16,029
Para la cohorte Función_IV_OR = IV	3,212	,750	13,764
Para la cohorte Función_IV_OR = I-II-III	,936	,847	1,033
N de casos válidos	150		

Tabla 34.

Flujos arteriales asociados a flujos totales dicotomizados en 1.450 ml/min.

Estadísticos de grupo

	FlujoHT_1450	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Flujo arterial intraoperatorio	< 1450	44	193,93	81,604	12,302
	> 1450	106	290,42	152,141	14,777

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Flujo arterial intraoperatorio	Se han asumido varianzas iguales	4,969	,027	-3,971	148	0,000
	No se han asumido varianzas iguales			-5,018	138,513	0,000

Tabla 35.

Flujos portales asociados a flujos totales dicotomizados en 1.450 ml/min.

Estadísticos de grupo

	FlujoHT_1450	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Flujo portal intraoperatorio	< 1450	44	988,30	251,285	37,883
	> 1450	106	1762,86	461,428	44,818

Prueba de muestras independientes

		Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias		
		F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)
Flujo portal intraoperatorio	Se han asumido varianzas iguales	9,539	,002	-10,494	148	0,000
	No se han asumido varianzas iguales			-13,199	137,387	0,000

Tabla 36.

Flujo arterial y valor de ICG-PDR60 de 10,8 %/min..

flujo arterial	>10,8	Media		266,21	13,561
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	239,33	
			Límite superior	293,10	
		Media recortada al 5%		252,94	
		Mediana		245,00	
		Varianza		19860,711	
		Desv. típ.		140,928	
		Mínimo		50	
		Máximo		900	
		Rango		850	
	<10,8	Media		217,15	21,293
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	173,30	
			Límite superior	261,01	
		Media recortada al 5%		214,27	
		Mediana		222,50	
		Varianza		11787,895	
		Desv. típ.		108,572	
		Mínimo		20	
		Máximo		480	
		Rango		460	

Tabla 37.

Flujo arterial intraoperatorio de 180 ml/min. e ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

		PDR60_10.8		Total
		<= 10,8	> 10,8	
FlujoArt.180	< 180	16	83	99
	> 180	10	25	35
Total		26	108	134

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,546	1	,111		
Corrección por continuidad	1,815	1	,178		
Razón de verosimilitudes	2,397	1	,122		
Estadístico exacto de Fisher				,136	,091
Asociación lineal por lineal	2,527	1	,112		
N de casos válidos	134				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FlujoArt.180 (< 180 / > 180)	,482	,194	1,195
Para la cohorte PDR60_10.8 = <= 10,8	,566	,284	1,127
Para la cohorte PDR60_10.8 = > 10,8	1,174	,936	1,472
N de casos válidos	134		

Tabla 38.

Flujo arterial intraoperatorio de 125 ml/min. e ICG-PDR60 de 10.8 %/min.

		PDR60_10.8		Total
		<= 10,8	> 10,8	
FlujoArt.125	< 125	6	12	18
	> 125	20	96	116
Total		26	108	134

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,580	1	,108	,118	,103
Corrección por continuidad	1,654	1	,198		
Razón de verosimilitudes	2,296	1	,130		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	2,561	1	,110		
N de casos válidos	134				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FlujoArt.125 (< 125 / > 125)	2,400	,805	7,153
Para la cohorte PDR60_10.8 = <= 10,8	1,933	,899	4,156
Para la cohorte PDR60_10.8 = > 10,8	,806	,575	1,128
N de casos válidos	134		

Tabla 39.

Porcentaje de flujo arterial en el flujo hepático total y valor de ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

% arterial en el flujo hepático total	>10,8	Media		84,86	0,724
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	83,43	
			Límite superior	86,30	
		Media recortada al 5%		85,41	
		Mediana		86,36	
		Varianza		56,573	
		Desv. típ.		7,521	
		Mínimo		59	
		Máximo		97	
		Rango		38	
	<10,8	Media		85,78	1,236
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	83,23	
			Límite superior	88,33	
		Media recortada al 5%		86,04	
		Mediana		86,66	
		Varianza		39,729	
		Desv. típ.		6,303	
		Mínimo		69	
		Máximo		97	
		Rango		28	

Tabla 40.

Flujos portales y valor de ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

flujo portal	>10,8	Media		1575,69	53,566
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1469,50	
			Límite superior	1681,87	
		Media recortada al 5%		1536,18	
		Mediana		1500,00	
		Varianza		309881,08	
		Desv. típ.		556,670	
		Mínimo		500	
		Máximo		3500	
		Rango		3000	
	<10,8	Media		1389,62	108,22
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1166,72	
			Límite superior	1612,51	
		Media recortada al 5%		1400,43	
		Mediana		1365,00	
		Varianza		304523,85	
		Desv. típ.		551,837	
		Mínimo		200	
		Máximo		2500	
		Rango		2300	

Tabla 41.

Flujo portal intraoperatorio de 1.400 ml/min. e ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

		PDR60_10.8		Total
		<= 10,8	> 10,8	
FlujoPortal_1400	> 1400	13	50	63
	< 1400	13	58	71
Total		26	108	134

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,115	1	,734		
Corrección por continuidad	,015	1	,904		
Razón de verosimilitudes	,115	1	,734		
Estadístico exacto de Fisher				,828	,451
Asociación lineal por lineal	,115	1	,735		
N de casos válidos	134				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FlujoPortal_1400 (> 1400 / < 1400)	1,160	,492	2,732
Para la cohorte PDR60_10.8 = <= 10,8	1,127	,565	2,247
Para la cohorte PDR60_10.8 = > 10,8	,972	,822	1,148
N de casos válidos	134		

Tabla 42.

Flujo portal intraoperatorio de 1.200 ml/min. e ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

		PDR60_10.8		Total
		<= 10,8	> 10,8	
FlujoPortal_1200	< 1200	11	33	44
	> 1200	15	75	90
Total		26	108	134

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1,312	1	,252		
Corrección por continuidad	,834	1	,361		
Razón de verosimilitudes	1,273	1	,259		
Estadístico exacto de Fisher				,256	,180
Asociación lineal por lineal	1,303	1	,254		
N de casos válidos	134				

Medidas simétricas

		Valor	Error típ. asint.	T aproximada	Sig. aproximada
Intervalo por intervalo	R de Pearson	,099	,090	1,143	,255
Ordinal por ordinal	Correlación de Spearman	,099	,090	1,143	,255
N de casos válidos		134			

Tabla 43.

Porcentaje de flujo portal en el flujo hepático total y valor de ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

% portal en el flujo hepático total	>10,8	Media		84,86	0,724
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	83,43	
			Límite superior	86,30	
		Media recortada al 5%		85,41	
		Mediana		86,36	
		Varianza		56,573	
		Desv. típ.		7,521	
		Mínimo		59	
		Máximo		97	
		Rango		38	
	<10,8	Media		85,78	1,236
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	83,23	
			Límite superior	88,33	
		Media recortada al 5%		86,04	
		Mediana		86,66	
		Varianza		39,729	
		Desv. típ.		6,303	
		Mínimo		69	
		Máximo		97	
		Rango		28	

Tabla 44.

Flujo hepático total y valor de ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

flujo hepático total	>10,8	Media		1836,33	55,249
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1726,81	
			Límite superior	1945,86	
		Media recortada al 5%		1800,93	
		Mediana		1804,00	
		Varianza		329668,77	
		Desv. típ.		574,168	
		Mínimo		740	
		Máximo		3814	
		Rango		3074	
	<10,8	Media		1606,77	118,76
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1362,17	
			Límite superior	1851,37	
		Media recortada al 5%		1629,70	
		Mediana		1532,50	
		Varianza		366721,47	
		Desv. típ.		605,575	
		Mínimo		220	
		Máximo		2650	
		Rango		2430	

Tabla 45.

Flujo hepático total intraoperatorio de 1.450 ml/min. e ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

		PDR60_10.8		Total
		<= 10,8	> 10,8	
FlujoHT_1450	< 1450	11	30	41
	> 1450	15	78	93
Total		26	108	134

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,083	1	,149		
Corrección por continuidad	1,455	1	,228		
Razón de verosimilitudes	1,997	1	,158		
Estadístico exacto de Fisher				,161	,115
Asociación lineal por lineal	2,068	1	,150		
N de casos válidos	134				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FlujoHT_1450 (< 1450 / > 1450)	1,907	,787	4,618
Para la cohorte PDR60_10.8 = <= 10,8	1,663	,838	3,302
Para la cohorte PDR60_10.8 = > 10,8	,872	,710	1,072
N de casos válidos	134		

Tabla 46.

Flujo arterial y valor de ICG-PDR día 1 de 10 %/min.

flujo arterial	>10	Media		266,23	15,270
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	235,91	
			Límite superior	296,54	
		Media recortada al 5%		252,25	
		Mediana		241,50	
		Varianza		22384,242	
		Desv. típ.		149,614	
		Mínimo		20	
		Máximo		805	
		Rango		785	
	<10	Media		279,23	37,256
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	201,75	
			Límite superior	356,71	
		Media recortada al 5%		257,17	
		Mediana		245,00	
		Varianza		30535,994	
		Desv. típ.		174,746	
		Mínimo		90	
		Máximo		900	
		Rango		810	

Tabla 47.

Flujo arterial intraoperatorio de 180 ml/min. e ICG-PDRdía1 de 10 %/min.

		PDRdía1_10		Total
		<10	>10	
FlujoArt.180	< 180	17	73	90
	> 180	5	23	28
Total		22	96	118

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,015	1	,903	1,000	,574
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,015	1	,902		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	,015	1	,903		
N de casos válidos	118				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FlujoArt. 180 (< 180 / > 180)	1,071	,356	3,224
Para la cohorte PDRdía1_10 = <10	1,058	,429	2,608
Para la cohorte PDRdía1_10 = >10	,987	,809	1,205
N de casos válidos	118		

Tabla 48.

Flujo arterial intraoperatorio de 125 ml/min. e ICG-PDR_{dia1} de 10 %/min.

		PDR _{dia1} _10		Total
		<10	>10	
FlujoArt.125	< 125	3	12	15
	> 125	19	84	103
Total		22	96	118

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,021	1	,885	1,000	,561
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,021	1	,886		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	,021	1	,886		
N de casos válidos	118				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FlujoArt. 125 (< 125 / > 125)	1,105	,284	4,305
Para la cohorte PDR _{dia1} _10 = <10	1,084	,364	3,226
Para la cohorte PDR _{dia1} _10 = >10	,981	,749	1,284
N de casos válidos	118		

Tabla 49.

Porcentaje de flujo arterial en el flujo hepático total y valor de ICG PDRdía1 de 10 %/min.

% arterial en el flujo hepático total	>10	Media		15,38	0,777
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	13,84	
			Límite superior	16,92	
		Media recortada al 5%		14,91	
		Mediana		13,98	
		Varianza		57,896	
		Desv. típ.		7,609	
		Mínimo		3	
		Máximo		38	
		Rango		35	
	<10	Media		16,46	1,761
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	12,80	
			Límite superior	20,13	
		Media recortada al 5%		15,74	
		Mediana		14,04	
		Varianza		68,243	
		Desv. típ.		8,261	
		Mínimo		6	
		Máximo		41	
		Rango		35	

Tabla 50.

Flujo portal y valor de ICG-PDRdía1 de 10 %/min.

flujo portal	>10	Media		1523,48	57,338
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1409,65	
			Límite superior	1637,31	
		Media recortada al 5%		1492,01	
		Mediana		1500,00	
		Varianza		315616,88	
		Desv. típ.		561,798	
		Mínimo		200	
		Máximo		3500	
		Rango		3300	
	<10	Media		1493,82	109,43
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1266,25	
			Límite superior	1721,38	
		Media recortada al 5%		1509,29	
		Mediana		1500,00	
		Varianza		263433,11	
		Desv. típ.		513,257	
		Mínimo		200	
		Máximo		2500	
		Rango		2300	

Tabla 51.

Flujo portal intraoperatorio de 1.400 ml/min e ICG-PDR de 10 %/min.

		PDRdia1_10		Total
		<10	>10	
FlujoPortal_1400	> 1400	10	46	56
	< 1400	12	50	62
Total		22	96	118

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,044	1	,835	1,000	,512
Corrección por continuidad	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	,044	1	,835		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	,043	1	,835		
N de casos válidos	118				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FlujoPortal_1400 (> 1400 / < 1400)	,906	,357	2,295
Para la cohorte PDRdia1_10 = <10	,923	,433	1,968
Para la cohorte PDRdia1_10 = >10	1,019	,857	1,210
N de casos válidos	118		

Tabla 52.

Flujo portal intraoperatorio de 1.200 ml/min e ICG-PDR de 10 %/min.

		PDRdia1_10		Total
		<10	>10	
FlujoPortal_1200	< 1200	6	32	38
	> 1200	16	64	80
Total		22	96	118

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,301	1	,583		
Corrección por continuidad	,088	1	,767		
Razón de verosimilitudes	,308	1	,579		
Estadístico exacto de Fisher				,801	,391
Asociación lineal por lineal	,299	1	,585		
N de casos válidos	118				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FlujoPortal_1200 (< 1200 / > 1200)	,750	,268	2,100
Para la cohorte PDRdia1_10 = <10	,789	,336	1,857
Para la cohorte PDRdia1_10 = >10	1,053	,883	1,255
N de casos válidos	118		

Tabla 53.

Porcentaje de flujo portal en el flujo hepático total y valor de ICG-PDR día 1 de 10 %/min.

% portal en el flujo hepático total	>10	Media		84,62	0,777
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	83,08	
			Límite superior	86,16	
		Media recortada al 5%		85,09	
		Mediana		86,02	
		Varianza		57,896	
		Desv. típ.		7,609	
		Mínimo		63	
		Máximo		97	
		Rango		35	
	<10	Media		83,54	1,761
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	79,87	
			Límite superior	87,20	
		Media recortada al 5%		84,26	
		Mediana		85,96	
		Varianza		68,243	
		Desv. típ.		8,261	
		Mínimo		59	
		Máximo		94	
		Rango		35	

Tabla 54.

Flujo hepático total y valor de ICG-PDRdía1 de 10 %/min.

flujo hepático total	>10	Media		1789,71	61,093
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1668,42	
			Límite superior	1910,99	
		Media recortada al 5%		1762,30	
		Mediana		1700,00	
		Varianza		358302,8	
		Desv. típ.		598,584	
		Mínimo		220	
		Máximo		3814	
		Rango		3594	
	<10	Media		1745,77	117,26
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	1501,92	
			Límite superior	1989,62	
		Media recortada al 5%		1775,10	
		Mediana		1915,00	
		Varianza		302489,14	
		Desv. típ.		549,990	
		Mínimo		290	
		Máximo		2650	
		Rango		2360	

Tabla 55.

Flujo hepático total intraoperatorio de 1.450 ml/min e ICG-PDR de 10 %/min.

		PDRdia1_10		Total
		<10	>10	
FlujoHT_1450	< 1450	6	31	37
	> 1450	16	65	81
Total		22	96	118

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,209	1	,647		
Corrección por continuidad	,041	1	,839		
Razón de verosimilitudes	,214	1	,644		
Estadístico exacto de Fisher				,800	,428
Asociación lineal por lineal	,208	1	,649		
N de casos válidos	118				

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para FlujoHT_1450 (< 1450 / > 1450)	,786	,280	2,205
Para la cohorte PDRdia1_10 = <10	,821	,350	1,928
Para la cohorte PDRdia1_10 = >10	1,044	,874	1,248
N de casos válidos	118		

Tabla 56a.

Análisis de regresión logística binaria para malfunción grave con ICG-PDR 10 %/min. a las 24 horas.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada

Área	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,906	0,030	0,000	0,847	0,964

Tabla 56b.

Análisis de regresión logística binaria para malfunción grave con flujo arterial de 125 ml/min.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada

Área	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,877	0,053	0,001	0,773	0,981

Tabla 56c.

Análisis de regresión logística binaria para malfunción grave con ICG-PDR 10 %/min. a las 24 horas y flujo arterial de 125 ml/min.

Área bajo la curva

Variables resultado de contraste: Probabilidad pronosticada

Área	Error típ.	Sig. asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0,877	0,037	0,002	0,804	0,950

Tabla 57.

Tiempo transcurrido hasta el desarrollo de patología biliar.

Meses transcurridos hasta el desarrollo de patología biliar	Media		10,8594	1,4149
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	8,0624	
		Límite superior	13,6563	
	Media recortada al 5%		8,3206	
	Mediana		3,0000	
	Varianza		286,265	
	Desv. típ.		16,91935	
	Mínimo		0,03	
	Máximo		96,00	
	Rango		95,97	

Tabla 58.

Tiempo hasta el desarrollo de la patología biliar no anastomótica.

Estenosis no anastomóticas	Media		17,6522	4,8088
	Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	7,6793	
		Límite superior	27,6251	
	Media recortada al 5%		15,5797	
	Mediana		5,0000	
	Varianza		531,874	
	Desv. típ.		23,06238	
	Mínimo		1,00	
	Máximo		72,00	
	Rango		71,00	

Tabla 59.

Relación del ICG-PDR60 y el desarrollo de patología biliar.

Patología Biliar				Estadístico	Error típ.
ICG-PDR60	No	Media		17,6850	0,586
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	16,5295	
			Límite superior	18,8405	
		Media recortada al 5%		17,3136	
		Mediana		17,1000	
		Varianza		63,802	
		Desv. típ.		7,98760	
		Mínimo		2,40	
		Máximo		50,60	
		Rango		48,20	
		Sí	Media		19,1346
	Intervalo de confianza para la media al 95%		Límite inferior	17,6821	
			Límite superior	20,5871	
	Media recortada al 5%		18,5353		
	Mediana		17,7000		
	Varianza		71,711		
	Desv. típ.		8,46824		
	Mínimo		5,60		
	Máximo		57,40		
	Rango		51,80		

Tabla 60.

Relación del ICG-PDR60 y el desarrollo de estenosis biliares no anastomóticas.

Estenosis Biliares No Anastomóticas				Estadístico	Error típ.
ICG-PDR60	No	Media		18,5782	0,759
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	17,0736	
			Límite superior	20,0828	
		Media recortada al 5%		18,0939	
		Mediana		16,9000	
		Varianza		63,395	
		Desv. típ.		7,96208	
		Mínimo		5,60	
		Máximo		51,00	
		Rango		45,40	
	Sí	Media		21,7957	2,159
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	17,3179	
			Límite superior	26,2734	
		Media recortada al 5%		20,7357	
		Mediana		18,8000	
		Varianza		107,223	
		Desv. típ.		10,35486	
		Mínimo		7,80	
		Máximo		57,40	
		Rango		49,60	

Tabla 61.

ICG-PDR60 dicotomizado en 10,8 %/min. y patología biliar.

			Patología biliar		Total
			Si	No	
ICG-PDR60	<= 10,8	Recuento	16	35	51
		% dentro de ICG-PDR60	31,4%	68,6%	100,0%
		% dentro de Patología biliar	12,0%	18,8%	16,0%
		% del total	5,0%	11,0%	16,0%
	>10,8	Recuento	117	151	268
		% dentro de ICG-PDR60	43,7%	56,3%	100,0%
		% dentro de Patología biliar	88,0%	81,2%	84,0%
		% del total	36,7%	47,3%	84,0%
Total		Recuento	133	186	319
		% dentro de ICG-PDR60	41,7%	58,3%	100,0%
		% dentro de Patología biliar	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	41,7%	58,3%	100,0%

Tabla 62.

χ^2 para la relación entre ICG-PDR60 dicotomizado en 10,8 %/min. y el desarrollo de patología biliar.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	2,660 ^a	1	0,103	0,122	0,069
Corrección por continuidad ^b	2,178	1	0,140		
Razón de verosimilitudes	2,730	1	0,098		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	2,651	1	0,103		
N de casos válidos	319				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 21,26.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 63.

ICG-PDR60 dicotomizado en 10,8 %/min. y estenosis biliares no anastomóticas.

			Estenosis no anastomóticas		Total
			Si	No	
ICG-PDR60	<= 10,8	Recuento	3	13	16
		% dentro de ICG-PDR60	18,8%	81,2%	100,0%
		% dentro de est. no anasto.	13,0%	11,8%	12,0%
		% del total	2,3%	9,8%	12,0%
	>10,8	Recuento	20	97	117
		% dentro de ICG-PDR60	17,1%	82,9%	100,0%
		% dentro de est. no anasto.	87,0%	88,2%	88,0%
		% del total	15,0%	72,9%	88,0%
Total		Recuento	23	110	133
		% dentro de ICG-PDR60	17,3%	82,7%	100,0%
		% dentro de est. no anasto.	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	17,3%	82,7%	100,0%

Tabla 64.

X² ICG-PDR60 dicotomizado en 10,8 %/min. y estenosis biliares no anastomóticas.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,027 ^a	1	0,870	1,000	0,550
Corrección por continuidad ^b	0,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	0,026	1	0,871		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0,027	1	0,870		
N de casos válidos	133				

a. 1 casillas (25,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 2,77.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 65.

Relación del ICG-PDRdía1 y el desarrollo de patología biliar.

Patología Biliar				Estadístico	Error típ.
ICG-PDRdía1	No	Media		17,3927	0,579
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	16,2514	
			Límite superior	18,5340	
		Media recortada al 5%		17,1936	
		Mediana		16,9000	
		Varianza		64,277	
		Desv. típ.		8,01732	
		Mínimo		1,20	
		Máximo		43,50	
		Rango		42,30	
	Sí	Media		18,2536	0,744
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	16,7804	
			Límite superior	19,7268	
		Media recortada al 5%		17,8120	
		Mediana		17,0000	
		Varianza		69,254	
		Desv. típ.		8,32190	
		Mínimo		4,50	
		Máximo		47,60	
		Rango		43,10	

Tabla 66.

Relación entre los valores de ICG-PDRdía1 y el desarrollo de estenosis biliar no anastomótica.

Estenosis biliar no anastomótica				Estadístico	Error típ.
ICG-PDRdía1	No	Media		18,3865	0,834
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	16,7318	
			Límite superior	20,0412	
		Media recortada al 5%		17,8972	
		Mediana		16,8500	
		Varianza		72,396	
		Desv. típ.		8,50858	
		Mínimo		4,50	
		Máximo		47,60	
		Rango		43,10	
	Sí	Media		17,5952	1,633
		Intervalo de confianza para la media al 95%	Límite inferior	14,1892	
			Límite superior	21,0013	
		Media recortada al 5%		17,3656	
		Mediana		18,6000	
		Varianza		55,988	
		Desv. típ.		7,48254	
		Mínimo		6,40	
		Máximo		33,00	
		Rango		26,60	

Tabla 67.

ICG-PDRdía1 dicotomizado en 10 %/min. y patología biliar.

			Patología biliar		Total
			Si	No	
ICG-PDRdía1	< = 10	Recuento	19	35	54
		% dentro de ICG-PDR60	35,2%	64,8%	100,0%
		% dentro de Patología biliar	15,2%	18,2%	17,0%
		% del total	6,0%	11,0%	17,0%
	>10	Recuento	106	157	263
		% dentro de ICG-PDR60	40,3%	59,7%	100,0%
		% dentro de Patología biliar	84,8%	81,8%	83,0%
		% del total	33,4%	49,5%	83,0%
Total		Recuento	125	192	317
		% dentro de ICG-PDR60	39,4%	60,6%	100,0%
		% dentro de Patología biliar	100,0%	100,0%	100,0%
		% del total	39,4%	60,6%	100,0%

Tabla 68.

χ^2 para la relación entre ICG-PDRdía1 dicotomizado en 10 %/min. y patología biliar.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,492 ^a	1	0,483	0,543	0,294
Corrección por continuidad ^b	0,301	1	0,584		
Razón de verosimilitudes	0,497	1	0,481		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0,490	1	0,484		
N de casos válidos	317				

a. 0 casillas (0,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 21,29.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Tabla 69.

ICG-PDRdía1 dicotomizado en 10 %/min. y estenosis biliar no anastomótica.

			Estenosis no anastomóticas		Total
			Si	No	
ICG-PDRdía1	< = 10	Recuento	3	16	19
		% dentro de ICG-PDR60	15,8%	84,2%	100,0%
		% dentro de est. no anst.	14,3%	15,4%	15,2%
		% del total	2,4%	12,8%	15,2%
	>10	Recuento	18	88	106
		% dentro de ICG-PDR60	17,0%	83,0%	100,0%
		% dentro de est. no anst.	85,7%	84,6%	84,8%
		% del total	14,4%	70,4%	84,8%
Total	Recuento	21	104	125	
	% dentro de ICG-PDR60	16,8%	83,2%	100,0%	
	% dentro de est. no anst.	100,0%	100,0%	100,0%	
	% del total	16,8%	83,2%	100,0%	

Tabla 70.

X² para la relación entre ICG-PDRdía1 dicotomizado y estenosis biliar no anastomótica.

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	,016 ^a	1	0,898	1,000	0,601
Corrección por continuidad ^b	0,000	1	1,000		
Razón de verosimilitudes	0,017	1	0,898		
Estadístico exacto de Fisher					
Asociación lineal por lineal	0,016	1	0,899		
N de casos válidos	125				

a. 0 casillas (15,0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3,19.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para PatologBiliar (No / Si)	1,103	0,358	3,398
Para la cohorte PDR60 = <11	1,082	0,436	2,687
Para la cohorte PDR60= >11	0,981	0,791	1,216
N de casos válidos	317		

Tabla 71.

Regresión Cox para el análisis de supervivencia global.

		Variables en la ecuación						95,0% IC para Exp(B)	
		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Inferior	Sup.
Paso 1	EdadDonante	0,012	0,008	2,482	1	0,115	1,012	0,997	1,028
	NoraDonante	0,067	0,287	0,055	1	0,814	1,070	0,609	1,879
	GC	-0,106	0,065	2,651	1	0,103	0,900	0,792	1,022
	HTA	-1,028	0,526	3,823	1	0,051	0,358	0,128	1,002
	InsRenal_OR	0,474	0,261	3,284	1	0,070	1,606	0,962	2,681
	SolucionPreservacion	-0,023	0,287	0,007	1	0,935	0,977	0,557	1,713
	SindReperfusion_OR	-0,361	0,267	1,828	1	0,176	0,697	0,413	1,176
	FibrinogenoPostop	0,556	0,482	1,333	1	0,248	1,744	0,678	4,487
	Bildia l	-0,086	0,054	2,547	1	0,111	0,917	0,825	1,020
Paso 2	PDRdia l_7.6	0,257	0,525	0,239	1	0,625	1,293	0,462	3,621
	EdadDonante	0,012	0,008	2,475	1	0,116	1,012	0,997	1,028
	NoraDonante	0,067	0,287	0,054	1	0,816	1,069	0,609	1,878
	GC	-0,106	0,065	2,645	1	0,104	0,900	0,792	1,022
	HTA	-1,028	0,526	3,824	1	0,051	0,358	0,128	1,002
	InsRenal_OR	0,476	0,260	3,343	1	0,067	1,609	0,966	2,680
	SindReperfusion_OR	-0,366	0,260	1,984	1	0,159	0,694	0,417	1,154
	FibrinogenoPostop	0,554	0,481	1,328	1	0,249	1,740	0,678	4,465
	Bildia l	-0,087	0,054	2,599	1	0,107	0,917	0,825	1,019
Paso 3	PDRdia l_7.6	0,262	0,522	0,252	1	0,616	1,299	0,467	3,613
	EdadDonante	0,012	0,008	2,451	1	0,117	1,012	0,997	1,028
	GC	-0,105	0,065	2,640	1	0,104	0,900	0,792	1,022
	HTA	-1,012	0,522	3,766	1	0,052	0,363	0,131	1,010
	InsRenal_OR	0,473	0,260	3,307	1	0,069	1,605	0,964	2,671
	SindReperfusion_OR	-0,362	0,259	1,951	1	0,163	0,696	0,419	1,157
	FibrinogenoPostop	0,566	0,478	1,400	1	0,237	1,761	0,690	4,497
	Bildia l	-0,087	0,054	2,595	1	0,107	0,917	0,825	1,019
	PDRdia l_7.6	0,274	0,520	0,279	1	0,598	1,316	0,475	3,642
Paso 4	EdadDonante	0,013	0,008	2,907	1	0,088	1,013	0,998	1,028
	GC	-0,105	0,065	2,627	1	0,105	0,900	0,793	1,022
	HTA	-1,005	0,521	3,719	1	0,054	0,366	0,132	1,017
	InsRenal_OR	0,483	0,260	3,461	1	0,063	1,621	0,974	2,697
	SindReperfusion_OR	-0,354	0,259	1,860	1	0,173	0,702	0,422	1,167
	FibrinogenoPostop	0,647	0,450	2,070	1	0,150	1,910	0,791	4,612
	Bildia l	-0,083	0,053	2,446	1	0,118	0,920	0,829	1,021
	PDRdia l_7.6	0,274	0,520	0,279	1	0,598	1,316	0,475	3,642
Paso 5	EdadDonante	0,014	0,008	3,276	1	0,070	1,014	0,999	1,029
	GC	-0,107	0,066	2,654	1	0,103	0,899	0,790	1,022
	HTA	-0,957	0,519	3,393	1	0,065	0,384	0,139	1,063
	InsRenal_OR	0,514	0,258	3,958	1	0,047	1,671	1,008	2,773
	FibrinogenoPostop	0,583	0,445	1,717	1	0,190	1,791	0,749	4,283
	Bildia l	-0,085	0,053	2,547	1	0,110	0,919	0,828	1,019
Paso 6	EdadDonante	0,013	0,007	3,068	1	0,080	1,013	0,998	1,028
	GC	-0,111	0,065	2,896	1	0,089	0,895	0,787	1,017
	HTA	-0,991	0,518	3,658	1	0,056	0,371	0,134	1,025
	InsRenal_OR	0,483	0,256	3,548	1	0,060	1,620	0,981	2,678
	Bildia l	-0,076	0,052	2,126	1	0,145	0,927	0,838	1,026
Paso 7	EdadDonante	0,012	0,007	2,572	1	0,109	1,012	0,997	1,027
	GC	-0,136	0,064	4,547	1	0,033	0,873	0,770	0,989
	HTA	-1,021	0,518	3,885	1	0,049	0,360	0,131	0,994
	InsRenal_OR	0,503	0,256	3,860	1	0,049	1,653	1,001	2,730
Paso 8	GC	-0,155	0,064	5,886	1	0,015	0,857	0,756	0,971
	HTA	-1,004	0,518	3,754	1	0,053	0,366	0,133	1,012
	InsRenal_OR	0,504	0,256	3,877	1	0,049	1,656	1,002	2,734

Tabla 72.

Regresión Cox para el análisis de supervivencia a 30 días para ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

Variables en la ecuación

		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1	GOTdia1_2500	-,811	,588	1,905	1	,168	,444
	Norapo	,680	,585	1,350	1	,245	1,974
	INRdia1_2.5	-1,008	,597	2,849	1	,091	,365
	PDR60_10.8	-2,278	,612	13,846	1	,000	,103
Paso 2	GOTdia1_2500	-,780	,588	1,762	1	,184	,458
	INRdia1_2.5	-1,159	,581	3,983	1	,046	,314
	PDR60_10.8	-2,306	,615	14,061	1	,000	,100
Paso 3	INRdia1_2.5	-1,357	,559	5,895	1	,015	,257
	PDR60_10.8	-2,445	,604	16,401	1	,000	,087

Tabla 73.

Curvas de supervivencia para el modelo de ICG-PDR60 de 10,8 %/min. e INR al primer día de 2,5.

Comparaciones por pares

Modelo_30días_R10.8_2.5		> 10,8 > 2,5		< 10,8 < 2,5		< 10,8 > 2,5	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	> 10,8 > 2,5			1,897	,168	19,267	,000
	< 10,8 < 2,5	1,897	,168			7,947	,005
	< 10,8 > 2,5	19,267	,000	7,947	,005		

Tabla 74.

Regresión Cox del análisis de supervivencia a 30 días para ICG-PDRdía1 de 10 %/min.

Variables en la ecuación

		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1	GOTdia1_2500	-,693	,661	1,099	1	,295	,500
	Norapo	,340	,689	,243	1	,622	1,405
	INRdia1_2.5	-,952	,654	2,115	1	,146	,386
	PDRdia1_10	-1,878	,659	8,119	1	,004	,153
Paso 2	GOTdia1_2500	-,767	,642	1,425	1	,233	,464
	INRdia1_2.5	-1,023	,638	2,573	1	,109	,359
	PDRdia1_10	-1,937	,647	8,973	1	,003	,144
Paso 3	INRdia1_2.5	-1,222	,612	3,984	1	,046	,295
	PDRdia1_10	-2,070	,634	10,671	1	,001	,126

Tabla 75.

Curvas de supervivencia para el modelo de ICG-PDRdía1 de 10 %/min. e INR al primer día de 2,5.

Comparaciones por pares

Modelo30d_día1_10_2.5		> 10 > 2,5		< 10 < 2,5		< 10 > 2,5	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	> 10 > 2,5			0,889	0,346	11,953	0,001
	< 10 < 2,5	0,889	0,346			5,218	0,022
	< 10 > 2,5	11,953	0,001	5,218	0,022		

Tabla 76.

Regresión Cox para el análisis de supervivencia a 30 días para ICG-PDR60 de 9,5 %/min.

Variables en la ecuación

		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1	GOTdia1_2500	-,676	,583	1,344	1	,246	,509
	Norapo	,411	,599	,472	1	,492	1,509
	INRdia1_2.5	-1,050	,592	3,147	1	,076	,350
	PDR60_9.5	2,671	,623	18,361	1	,000	14,462
Paso 2	GOTdia1_2500	-,688	,579	1,412	1	,235	,502
	INRdia1_2.5	-1,151	,570	4,076	1	,044	,316
	PDR60_9.5	2,729	,618	19,480	1	,000	15,317
Paso 3	INRdia1_2.5	-1,268	,561	5,110	1	,024	,281
	PDR60_9.5	2,867	,606	22,391	1	,000	17,577

Tabla 77.

Curvas de supervivencia para el modelo de ICG-PDR60 de 9,5 %/min. e INR al primer día de 2,5.

Comparaciones por pares

Modelo_30días_R9.5_2.5		> 9,5 > 2,5		< 9,5 < 2,5		< 9,5 > 2,5	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	> 9,5 > 2,5			3,828	0,050	27,773	0,000
	< 9,5 < 2,5	3,828	0,050			6,569	0,010
	< 9,5 > 2,5	27,773	0,000	6,569	0,010		

Tabla 78.

Regresión Cox para el análisis de supervivencia a 30 días para ICG-PDRdía1 de 7.6 %/min.

Variables en la ecuación

		B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)
Paso 1	GOTdia1_2500	-,431	,709	,369	1	,543	,650
	Norapo	-,198	,790	,063	1	,802	,821
	INRdia1_2.5	-1,253	,705	3,156	1	,076	,286
	PDRdia1_7.6	2,785	,716	15,141	1	,000	16,195
Paso 2	GOTdia1_2500	-,395	,693	,325	1	,569	,674
	INRdia1_2.5	-1,194	,660	3,269	1	,071	,303
	PDRdia1_7.6	2,718	,663	16,817	1	,000	15,154
Paso 3	INRdia1_2.5	-1,342	,608	4,877	1	,027	,261
	PDRdia1_7.6	2,837	,629	20,319	1	,000	17,063

Tabla 79.

Curvas de supervivencia para el modelo de ICG-PDRdía1 de 7,6 %/min. e INR al primer día de 2,5.

Comparaciones por pares

Modelo30d_día1_7.6_2.5		> 7,6 > 2,5		< 7,6 < 2,5		< 7,6 > 2,5	
		Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.	Chi-cuadrado	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	> 7,6 > 2,5			2,715	0,099	30,597	0,000
	< 7,6 < 2,5	2,715	0,099			6,853	0,009
	< 7,6 > 2,5	30,597	0,000	6,853	0,009		

ANEXO IV

FIGURAS DE DATOS ESTADISTICOS

Figura 1.

Análisis evolutivo de los valores de ICG-PDR en cada grupo funcional.

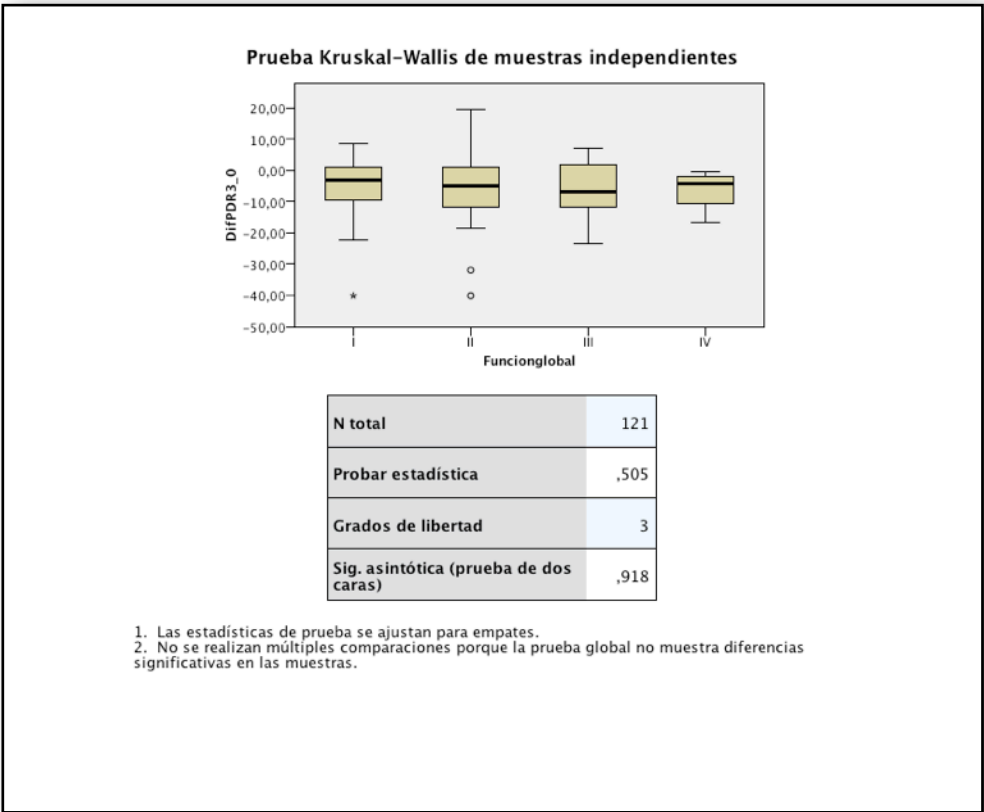


Figura 2.

Análisis evolutivo de los valores de ICG-PDR de los grupos I-II-III frente al IV.

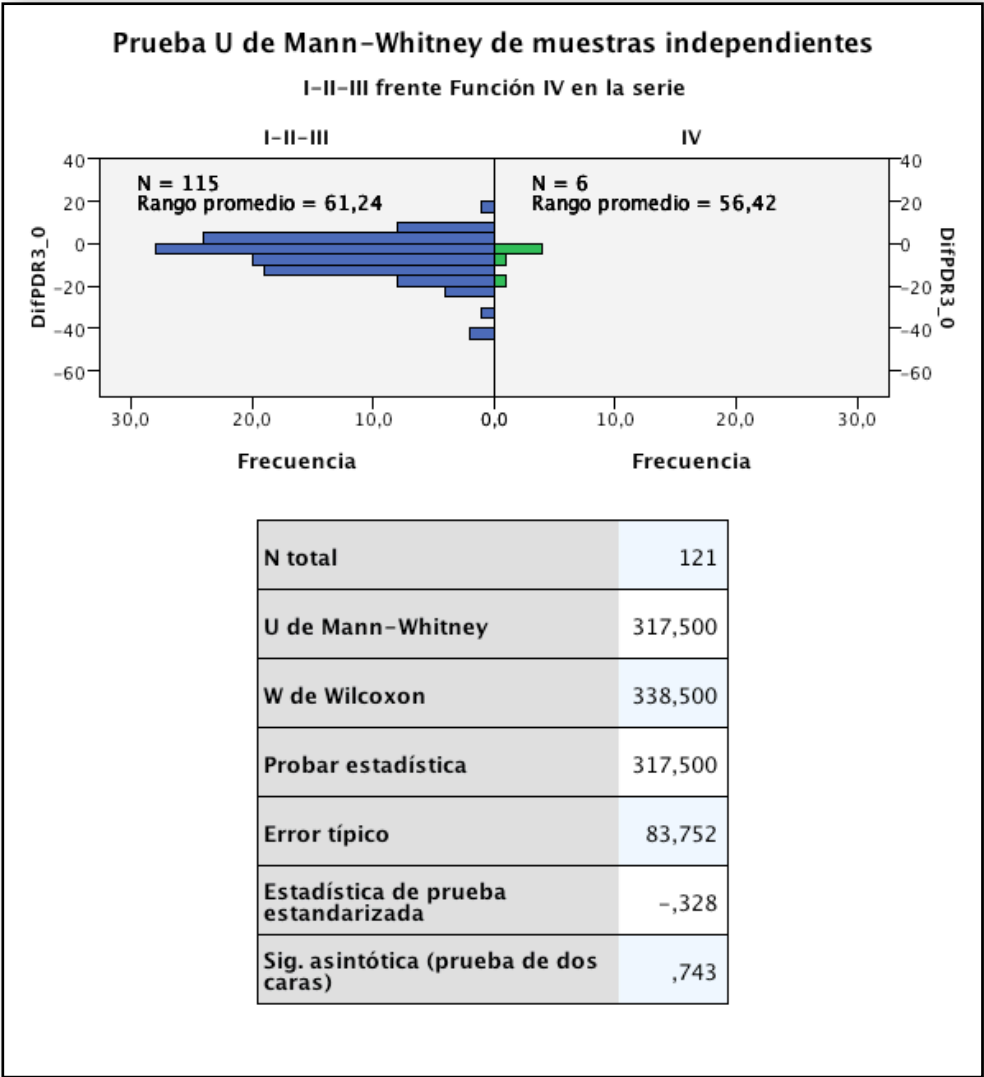


Figura 3.

Análisis evolutivo de los valores de ICG-PDR60 en cada grupo funcional.

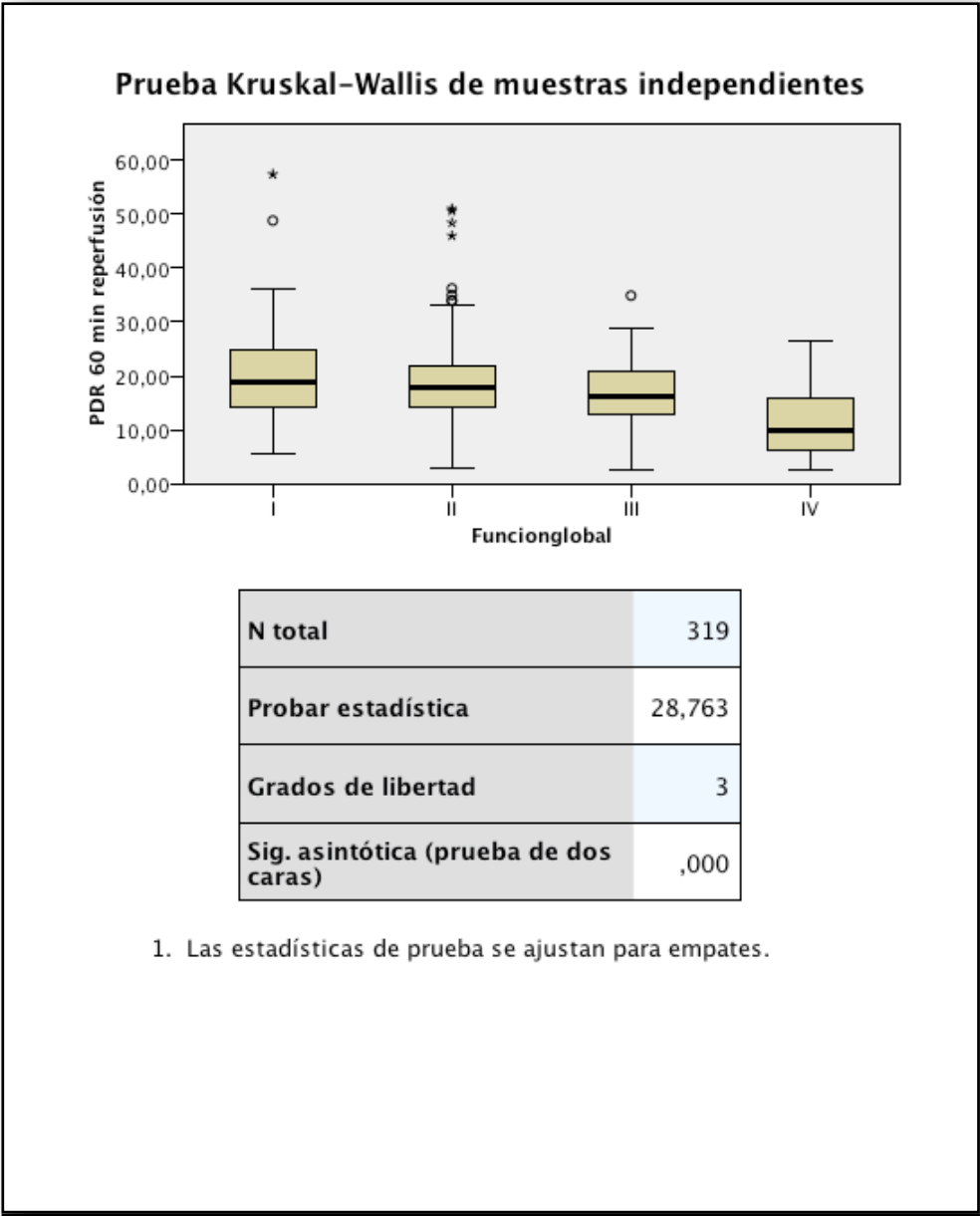


Figura 4.

Análisis evolutivo de los valores de ICG-PDR60 en el grupo I-II-III frente al IV.

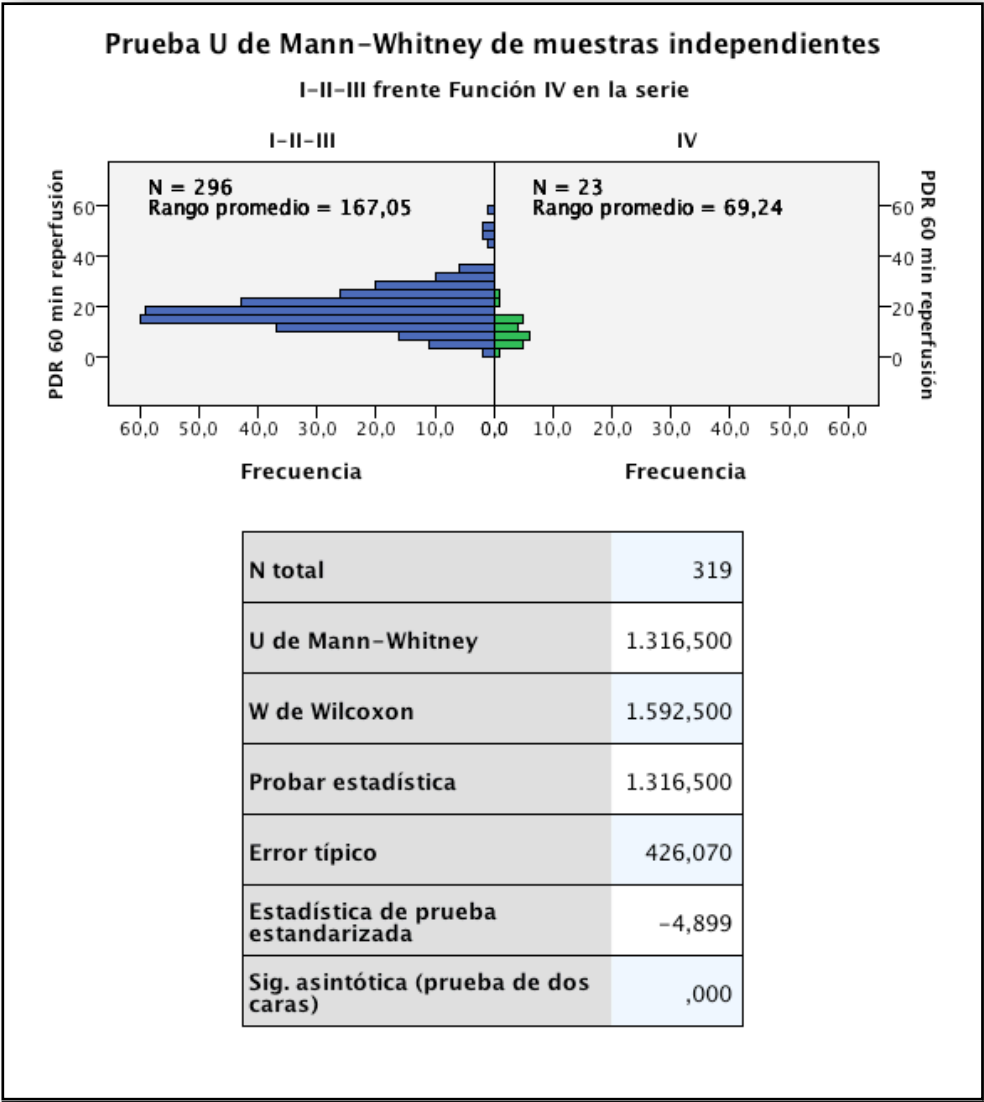


Figura 5.

Análisis evolutivo de los valores de ICG-PDRdía1 en cada grupo funcional.

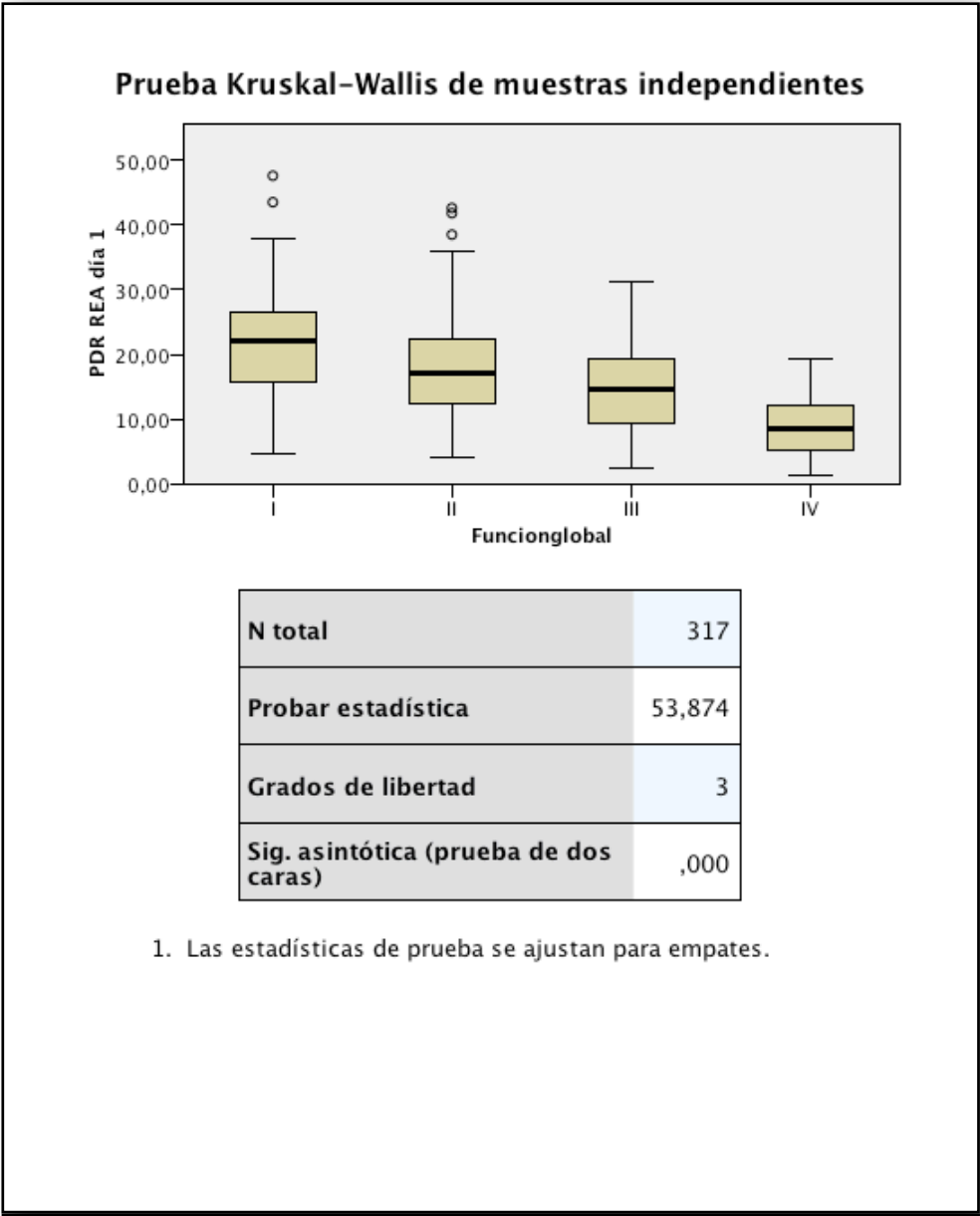


Figura 6.
 Análisis evolutivo de los valores de ICG-PDRdía1 en el grupo I-II-III frente al IV.

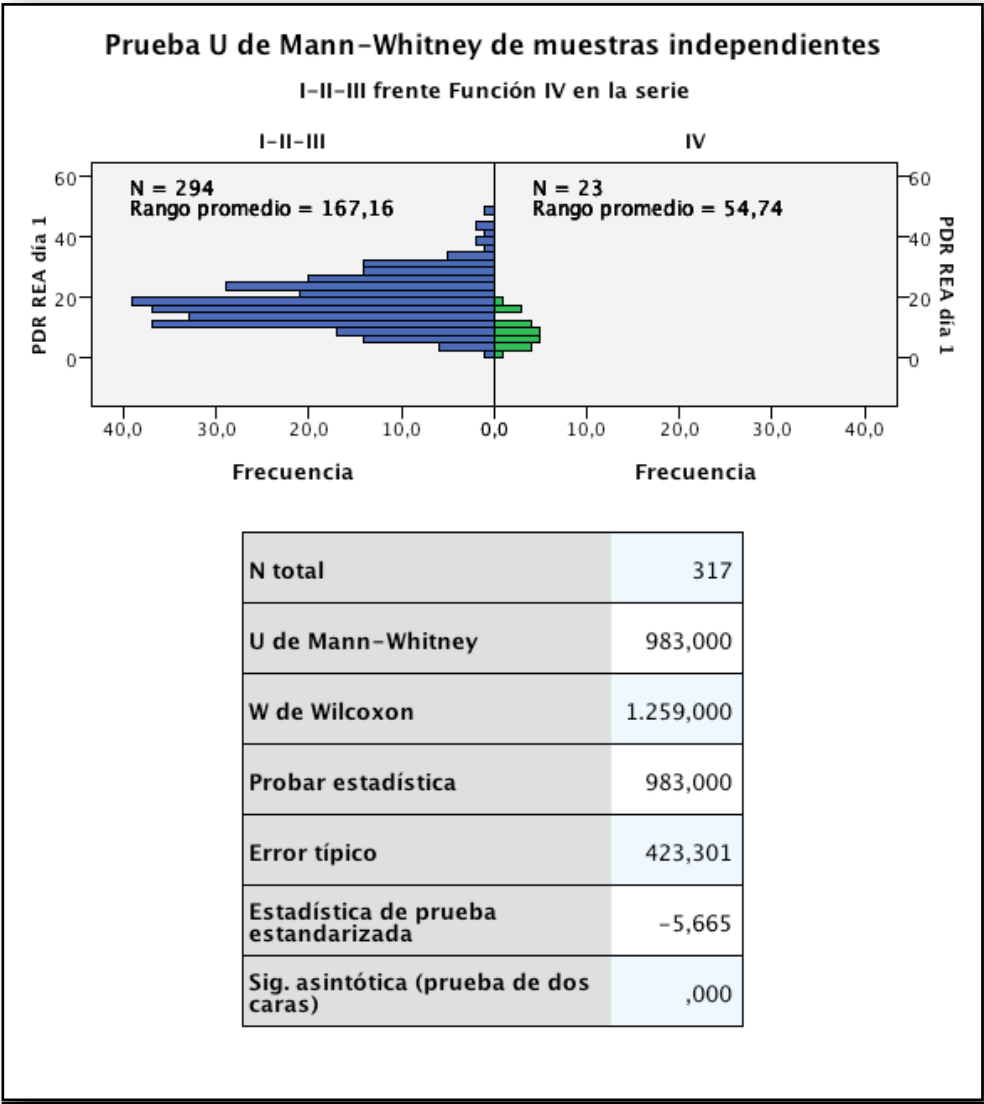


Figura 7.
Flujos arteriales intraoperatorios y grados de función.

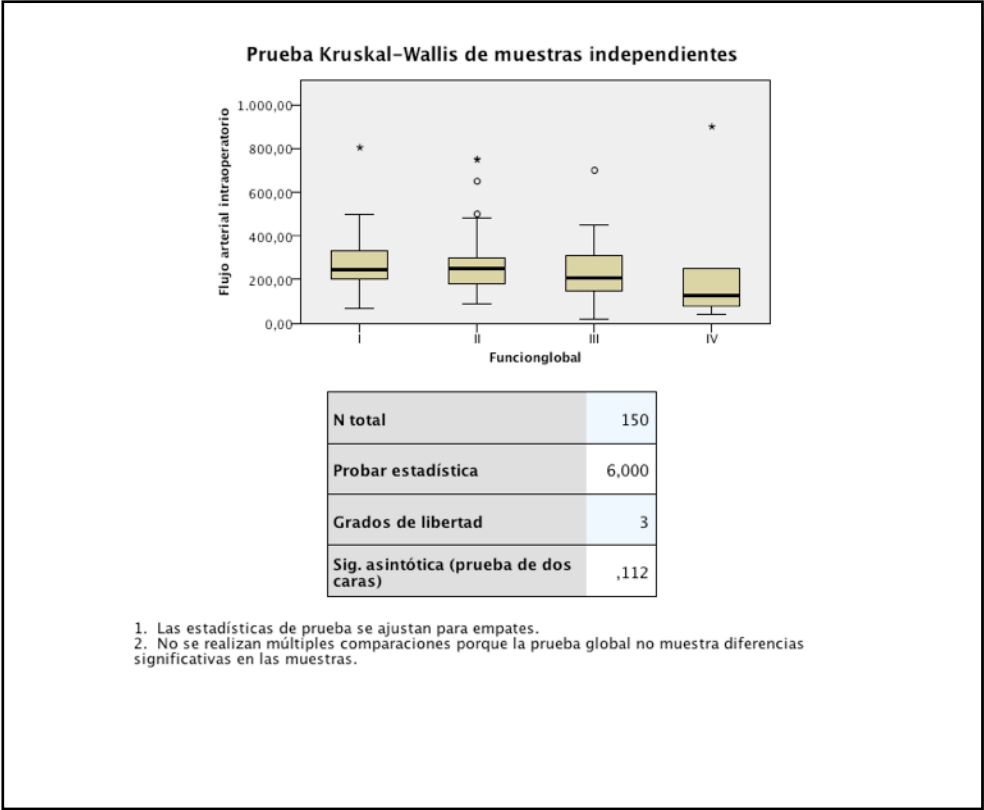


Figura 8.
 Flujos arteriales intraoperatorios y grados de función del grupo I-II-III frente al IV.

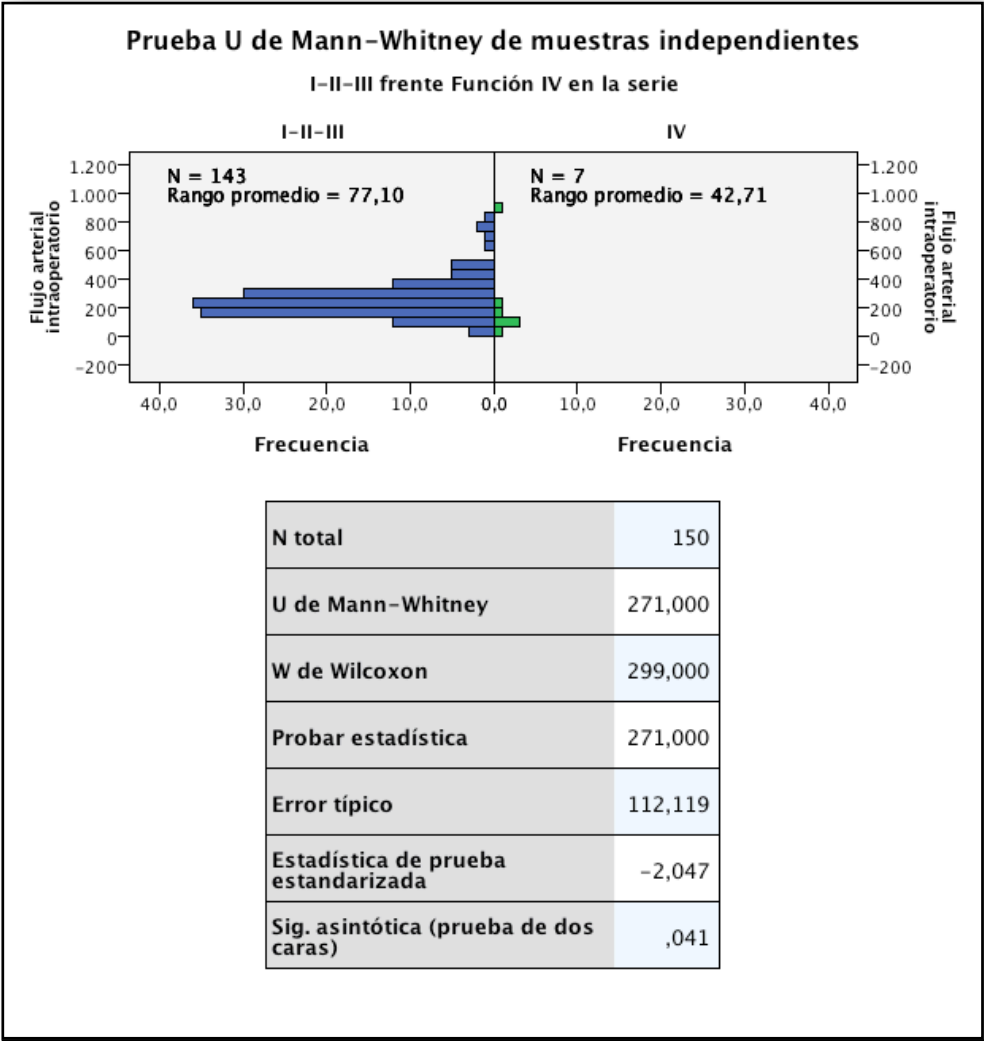


Figura 9.

Variación del porcentaje del flujo arterial intraoperatorio en el flujo hepático total y grados de función.

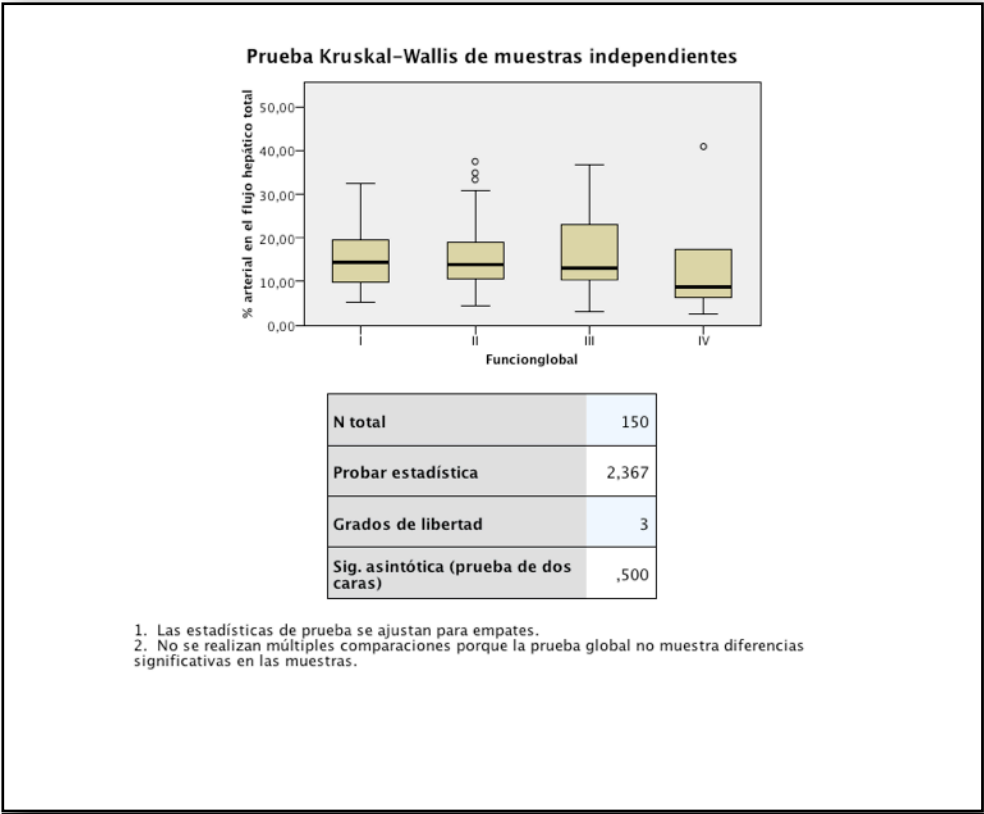


Figura 10.

Variación del porcentaje del flujo arterial intraoperatorio en el flujo hepático total y grados de función I-II-III frente al IV.

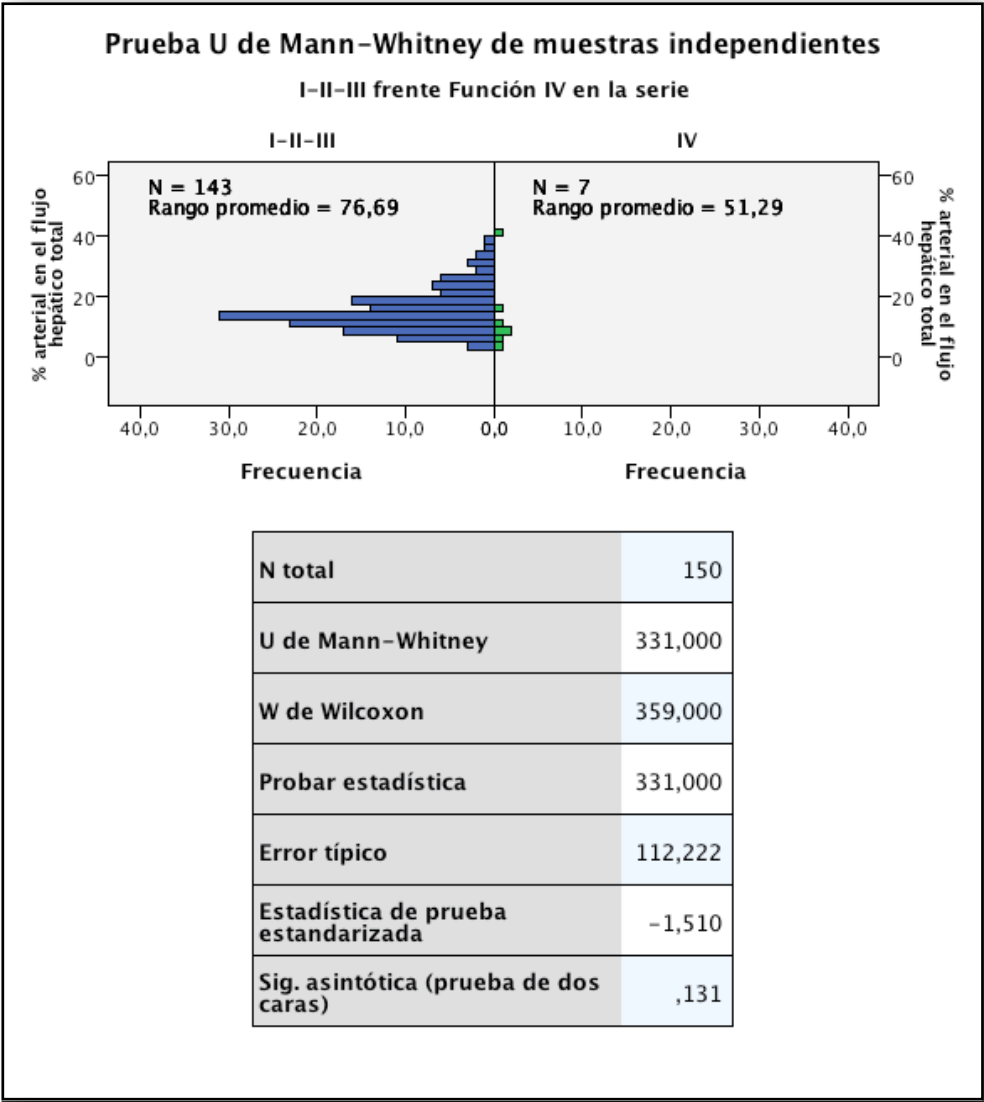


Figura 11.
Flujos portales intraoperatorios y grados de función.

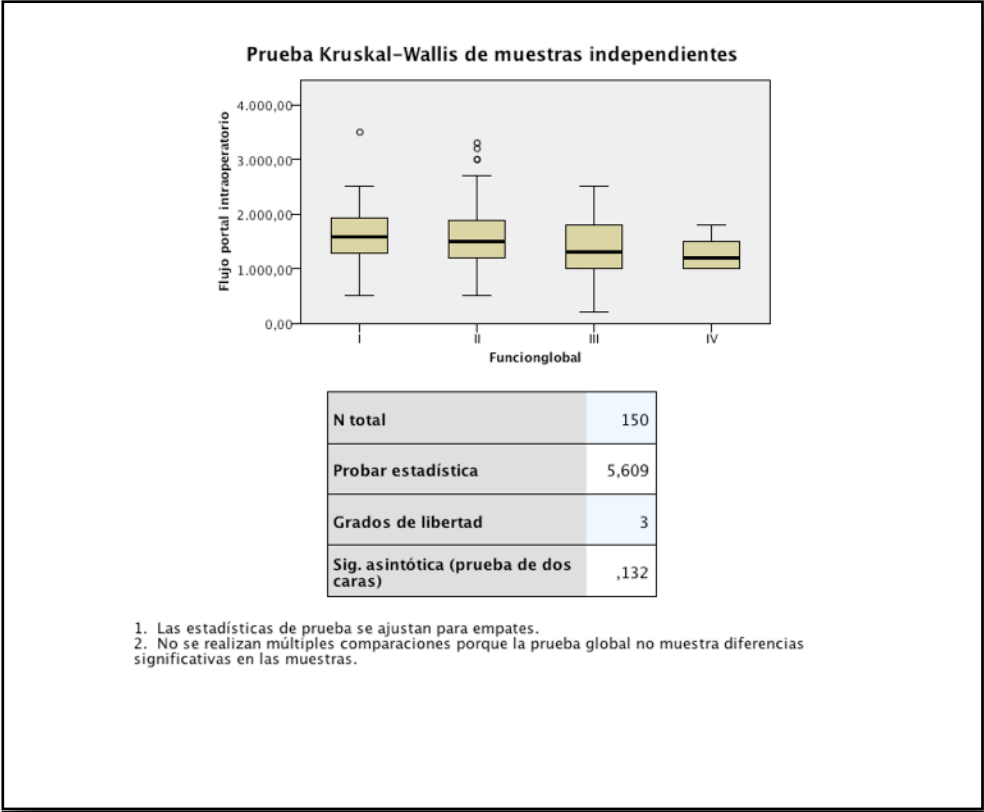


Figura 12.
 Flujos portales intraoperatorios y grados de función I-II-III frente al IV.

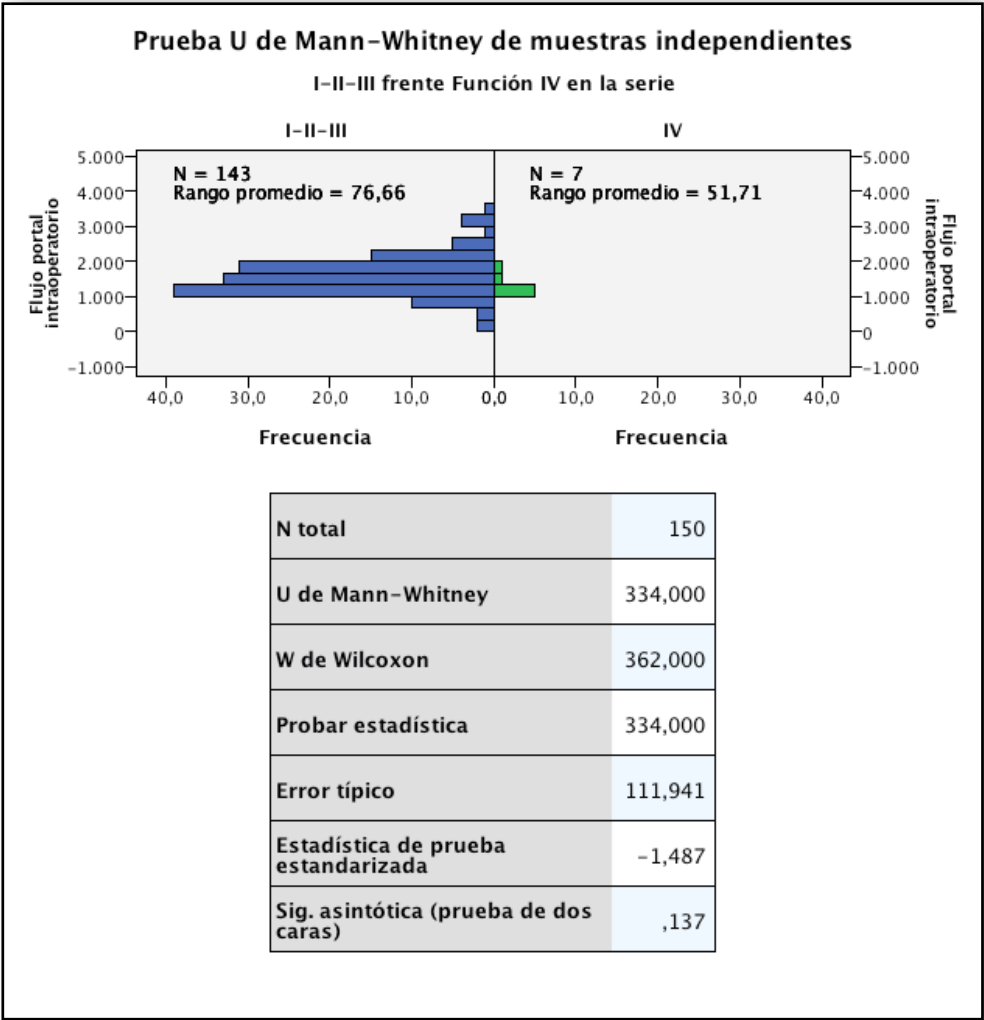


Figura 13.
Flujos portales intraoperatorios y grados de función I-II frente al III-IV.

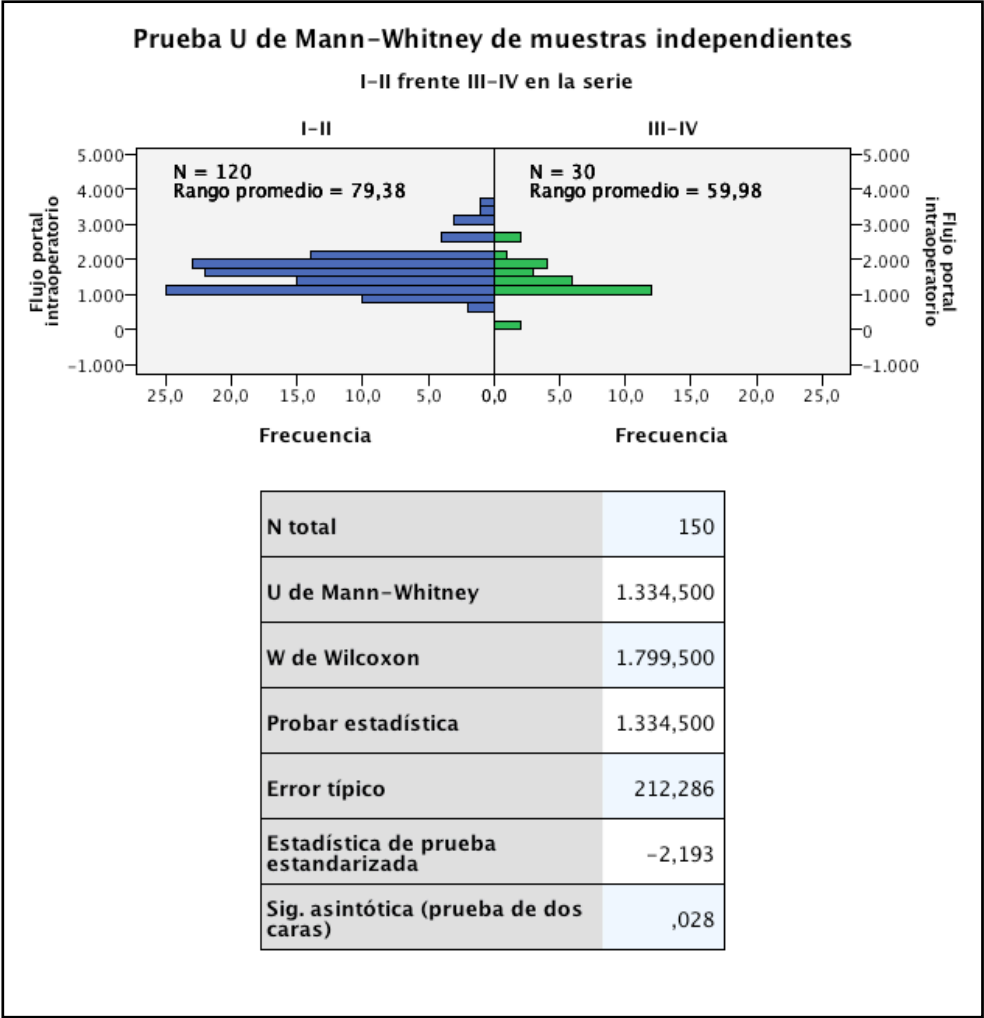


Figura 14.

Variación del porcentaje del flujo portal intraoperatorio en el flujo hepático total y grados de función.

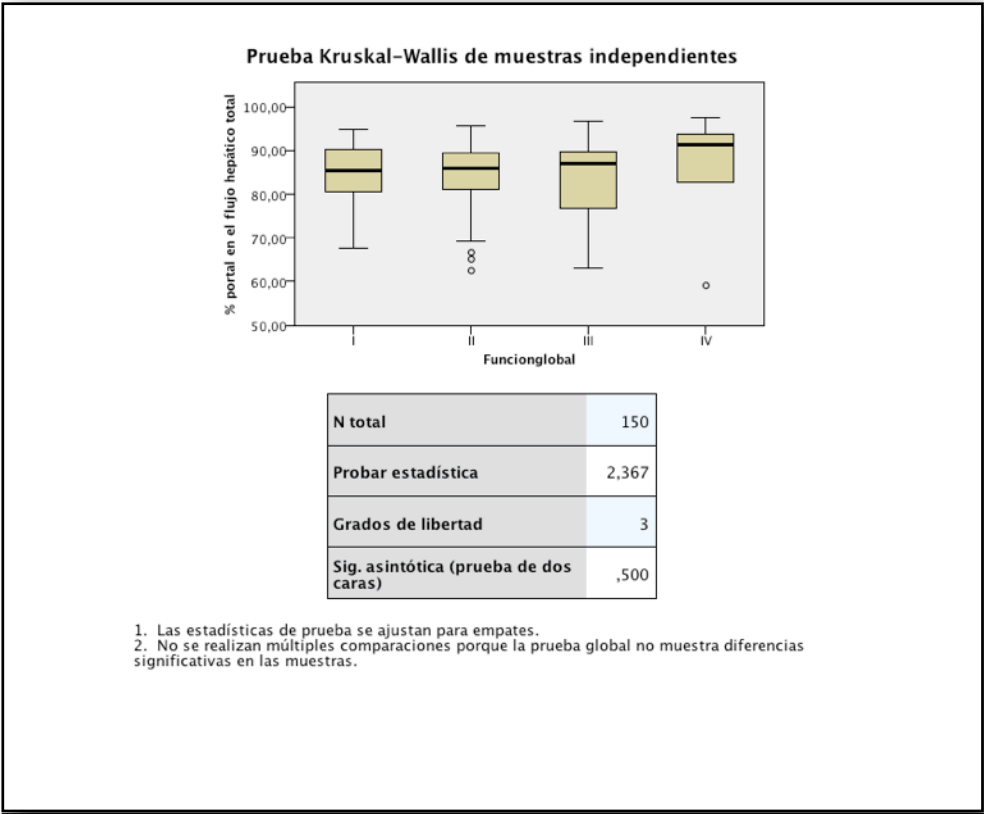


Figura 15.
 Variación del porcentaje del flujo portal intraoperatorio en el flujo hepático total y grados de función I-II-III frente al IV.

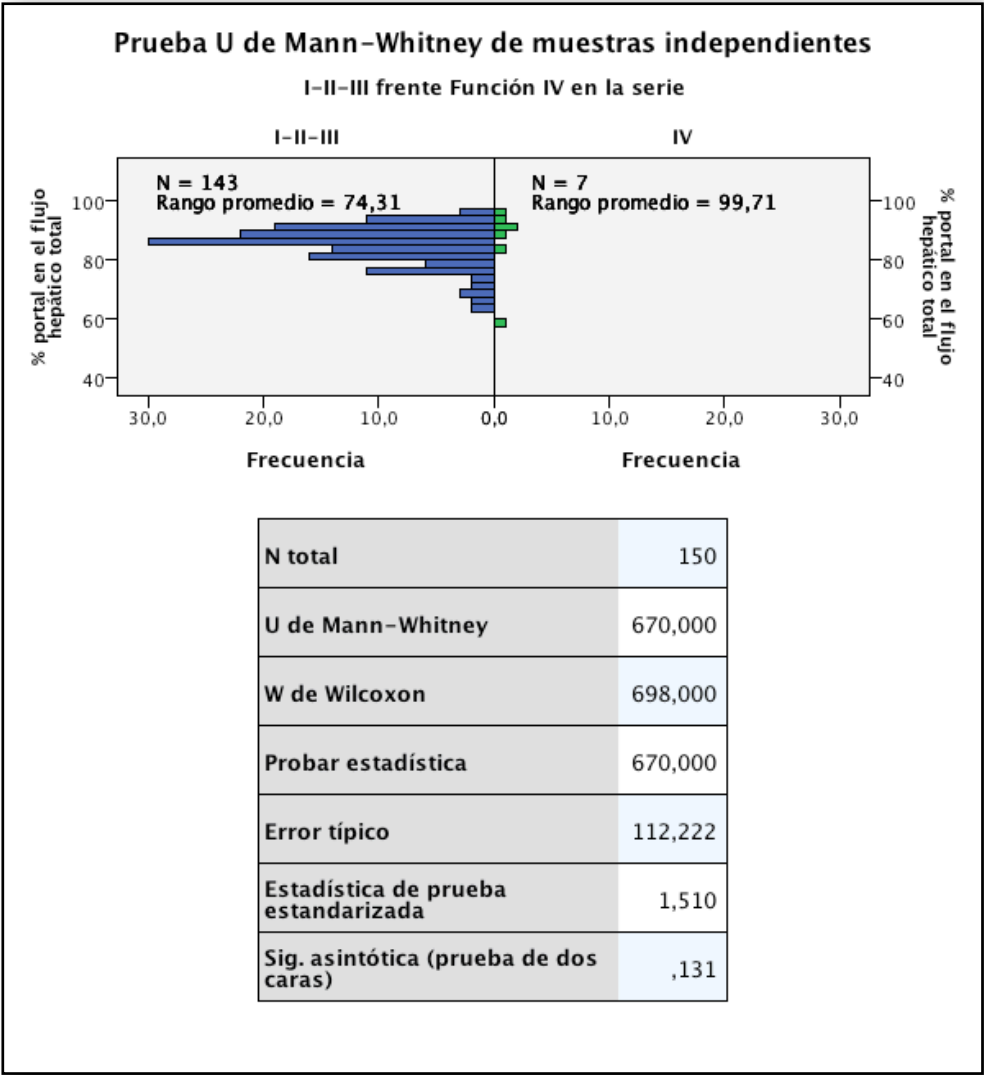


Figura 16.
Flujo hepático total intraoperatorio y grados de función.

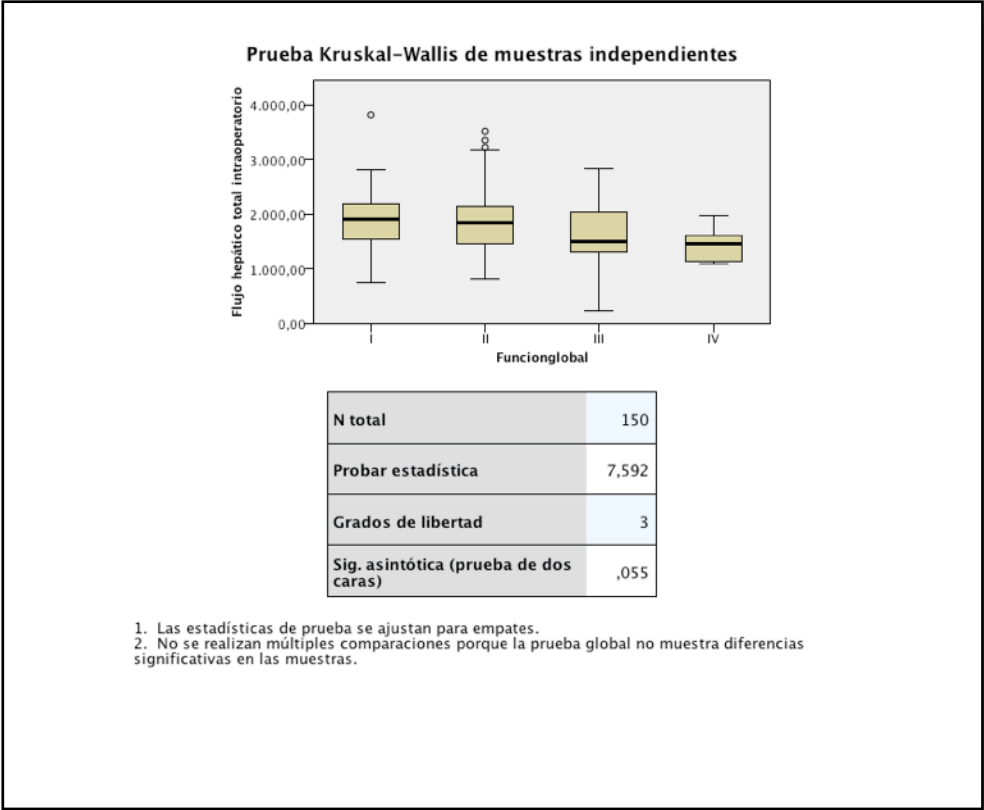


Figura 17.
 Flujo hepático total intraoperatorio y grados de función I-II frente al III-IV.

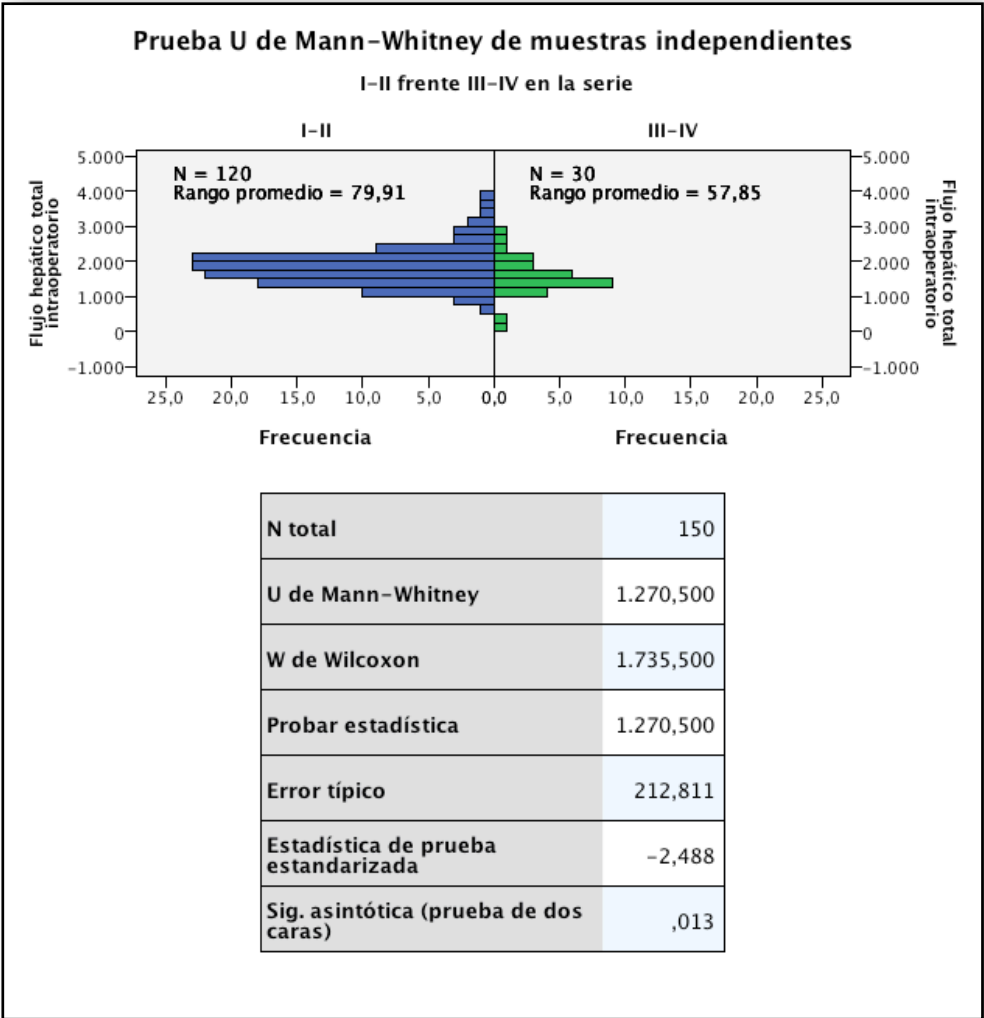


Figura 18.
 Flujo hepático total intraoperatorio y grados de función I-II frente al III-IV.

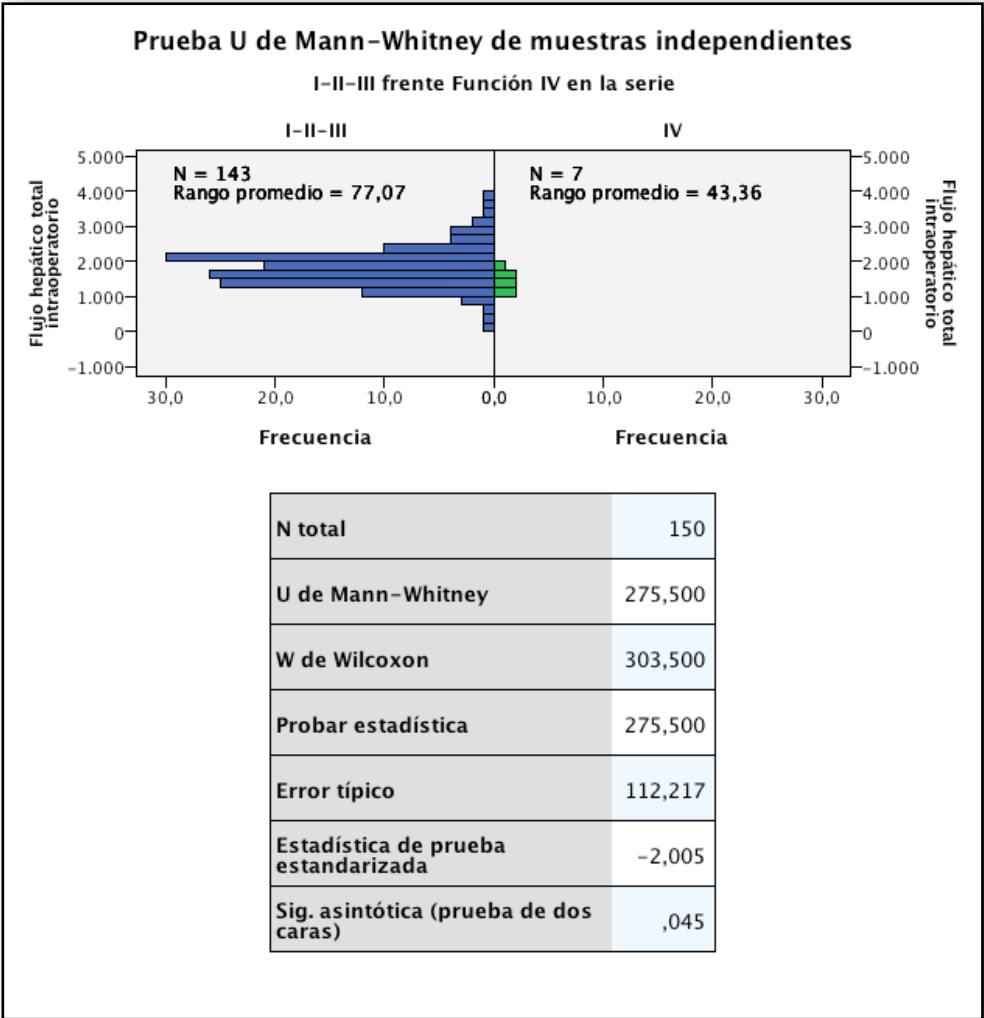


Figura 19.

Flujo arterial y valor de ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

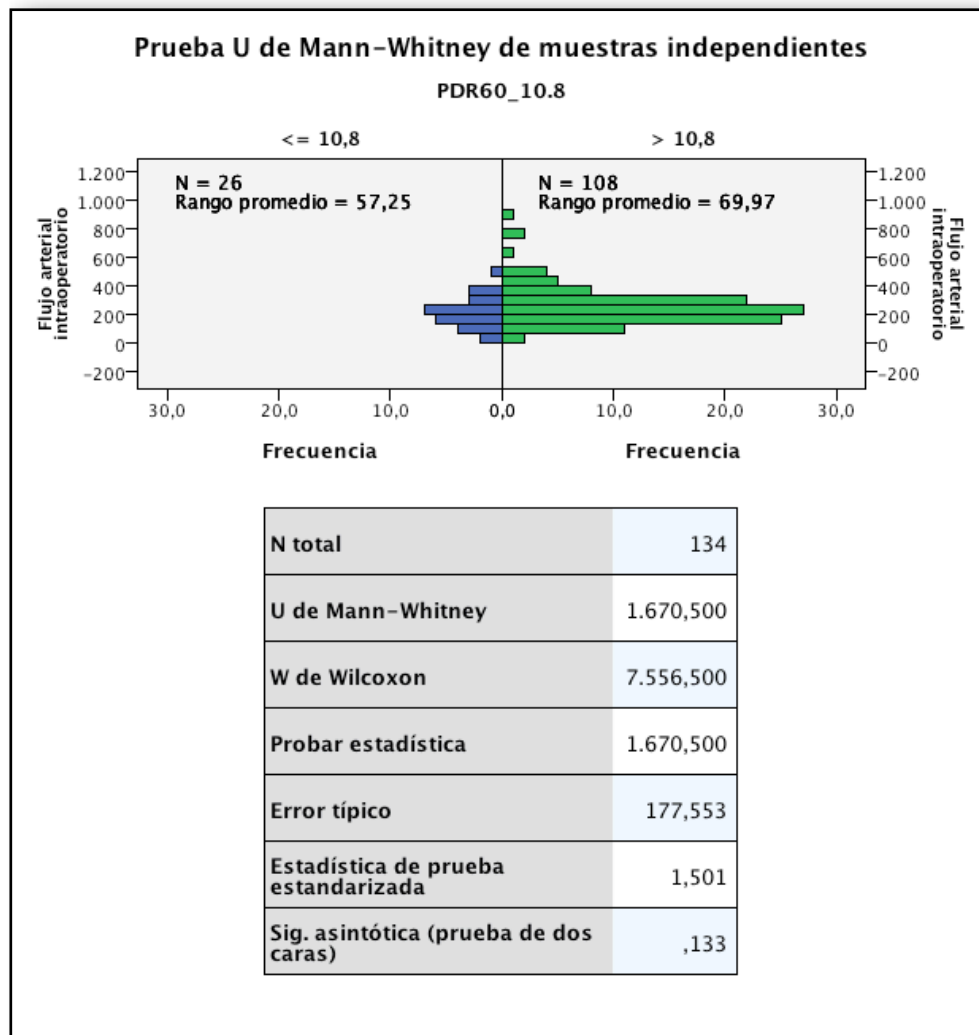


Figura 20.
 Porcentaje del flujo arterial en el flujo hepático total y valor de ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

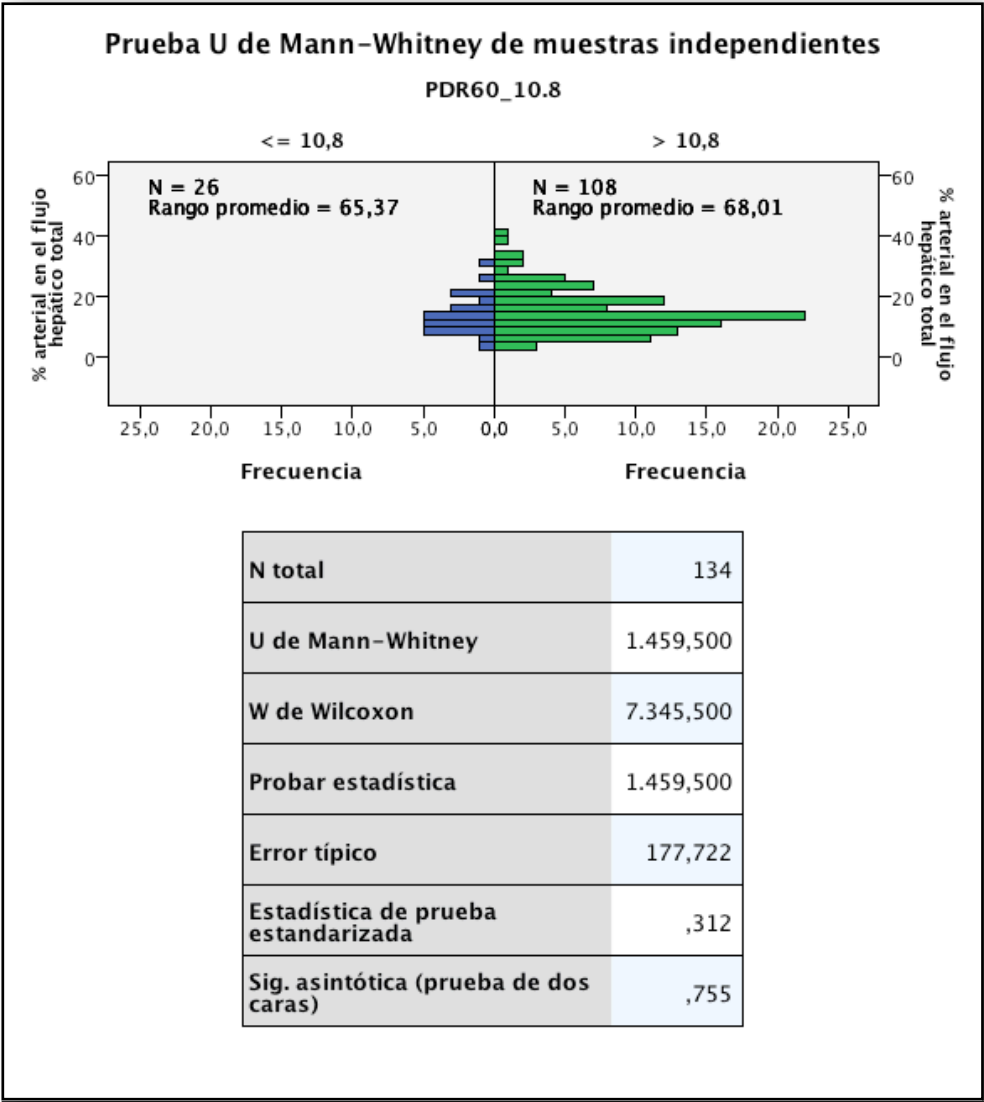


Figura 21.
 Flujo portal y valor de ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

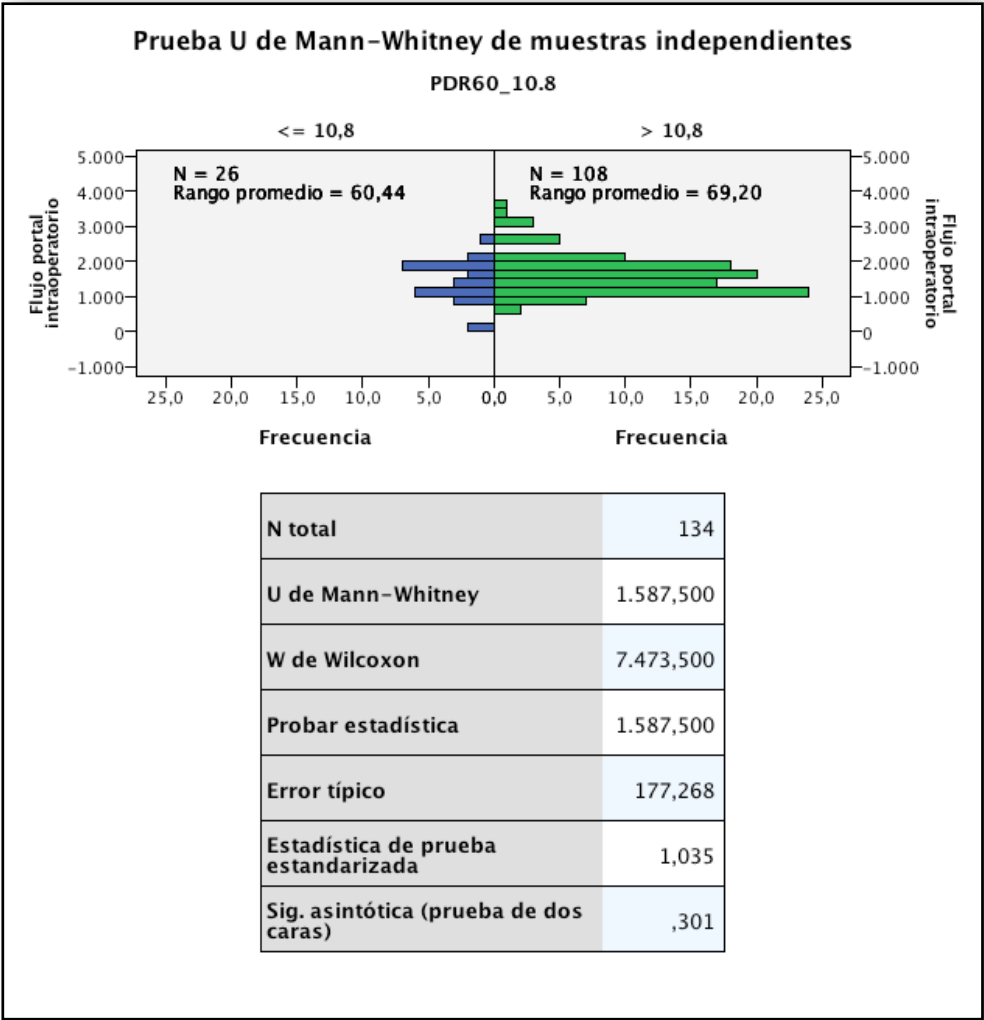


Figura 22.

Porcentaje del flujo portal en el flujo hepático total y valor de ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

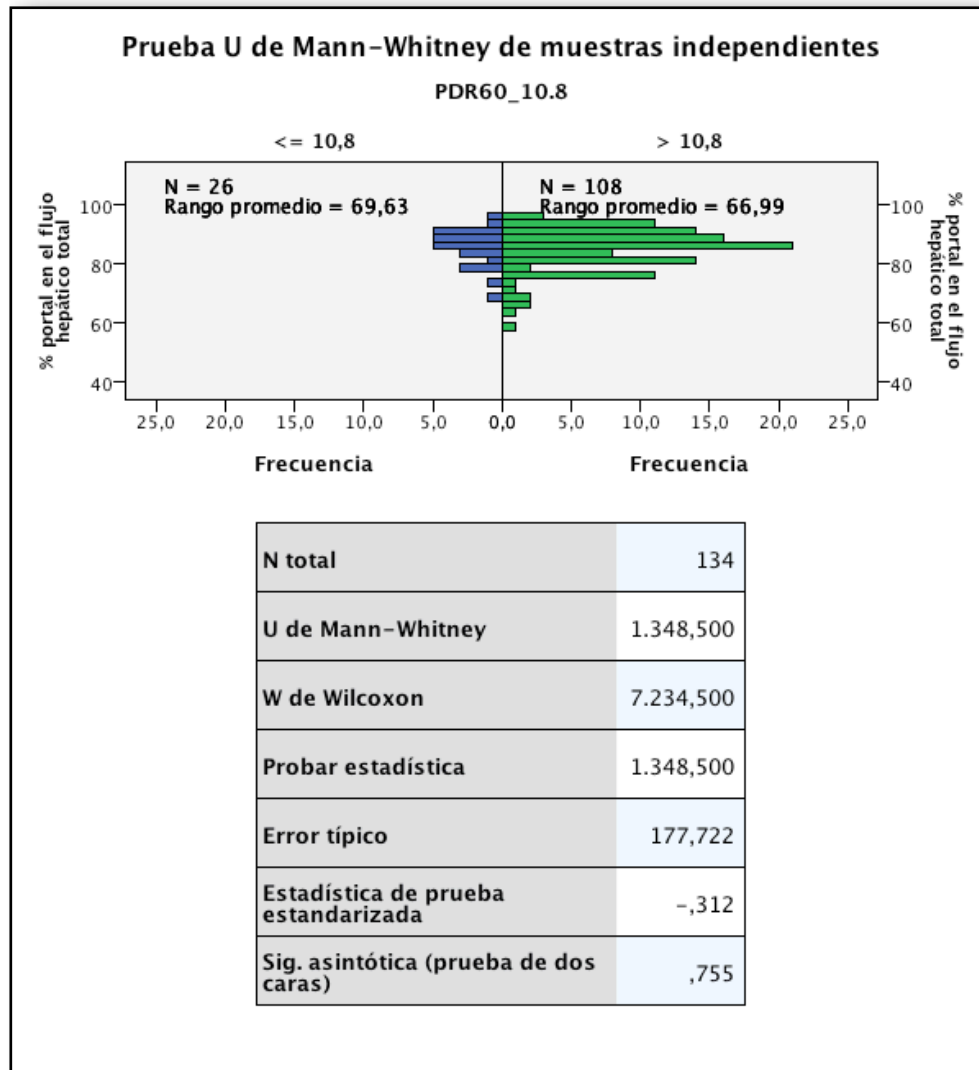


Figura 23.

Flujo total y valor de ICG-PDR60 de 10,8 %/min.

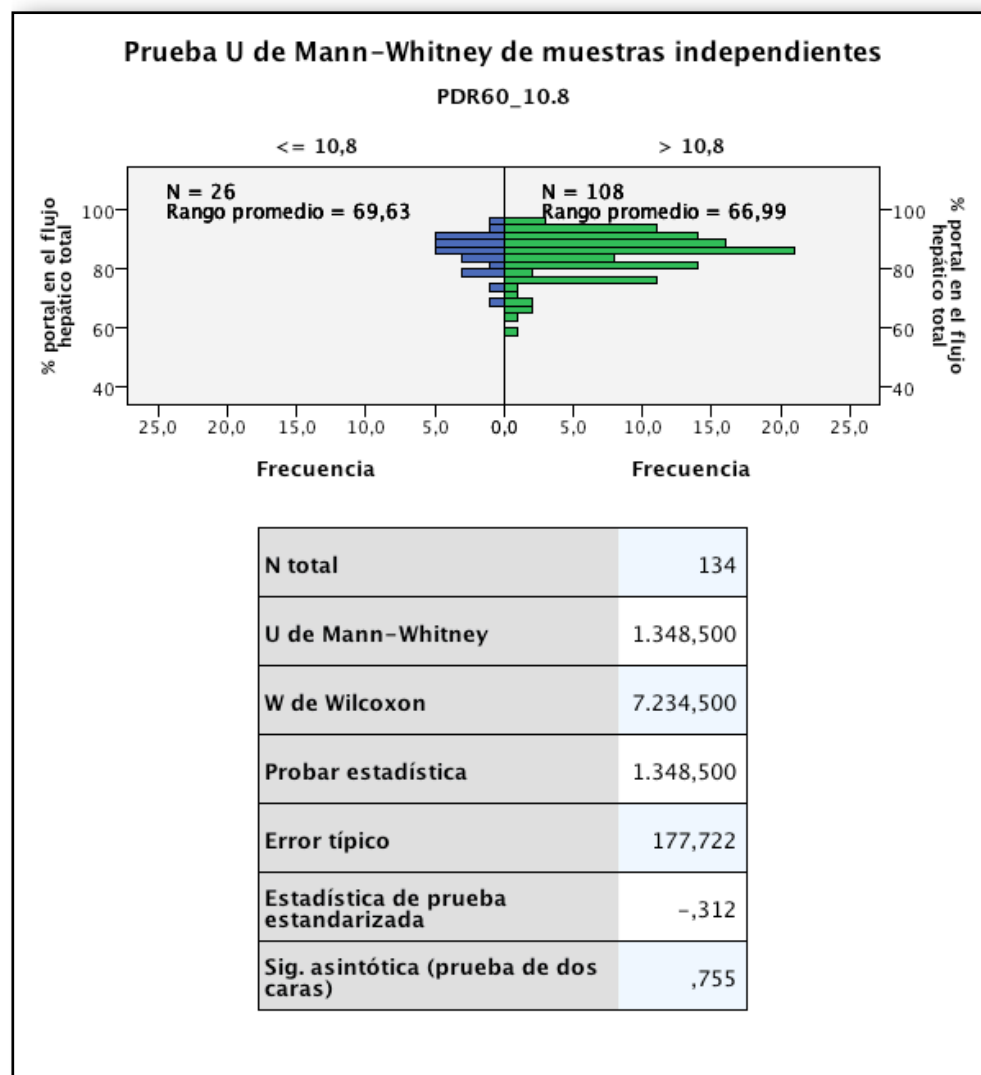


Figura 24.

Flujo arterial y valor de ICG-PDRdía1 de 10 %/min.

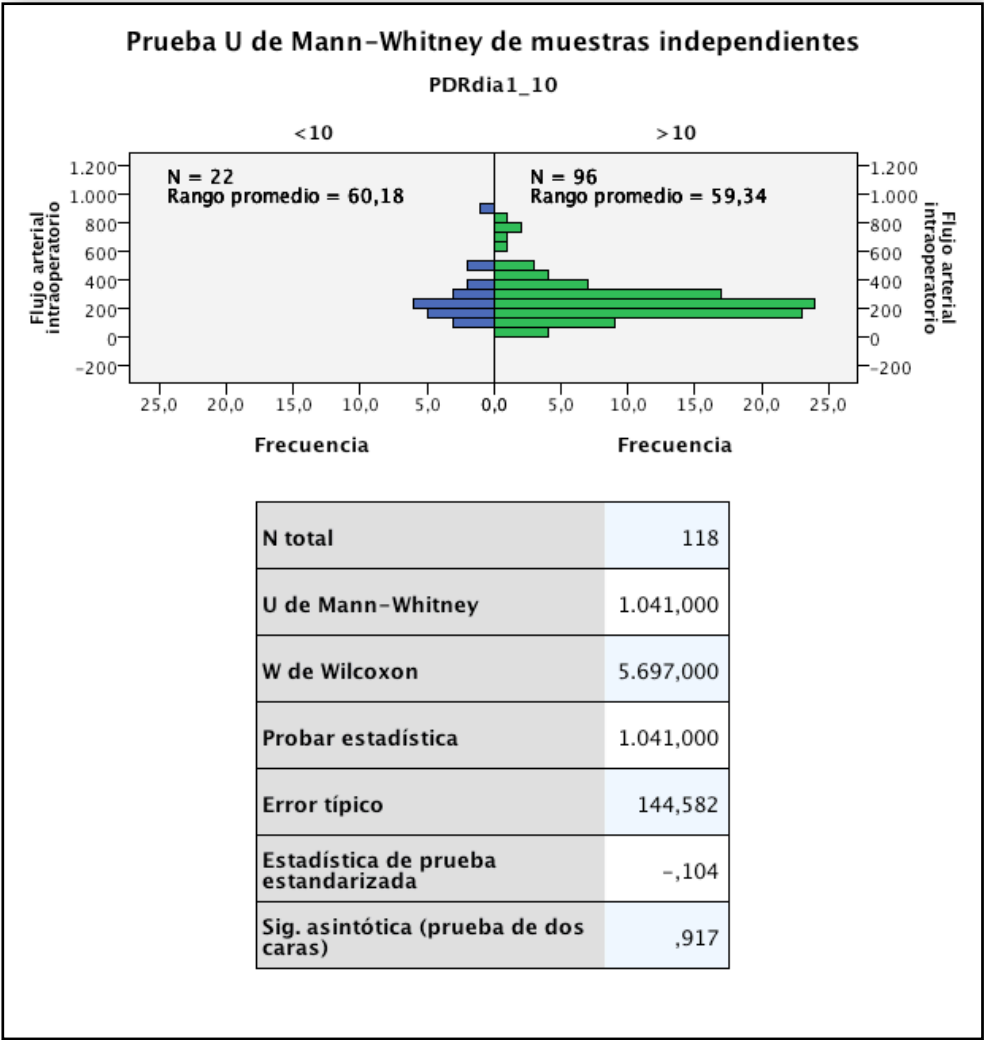


Figura 25.

Porcentaje del flujo arterial en el flujo hepático total y valor de ICG-PDRdía1 de 10 %/min.

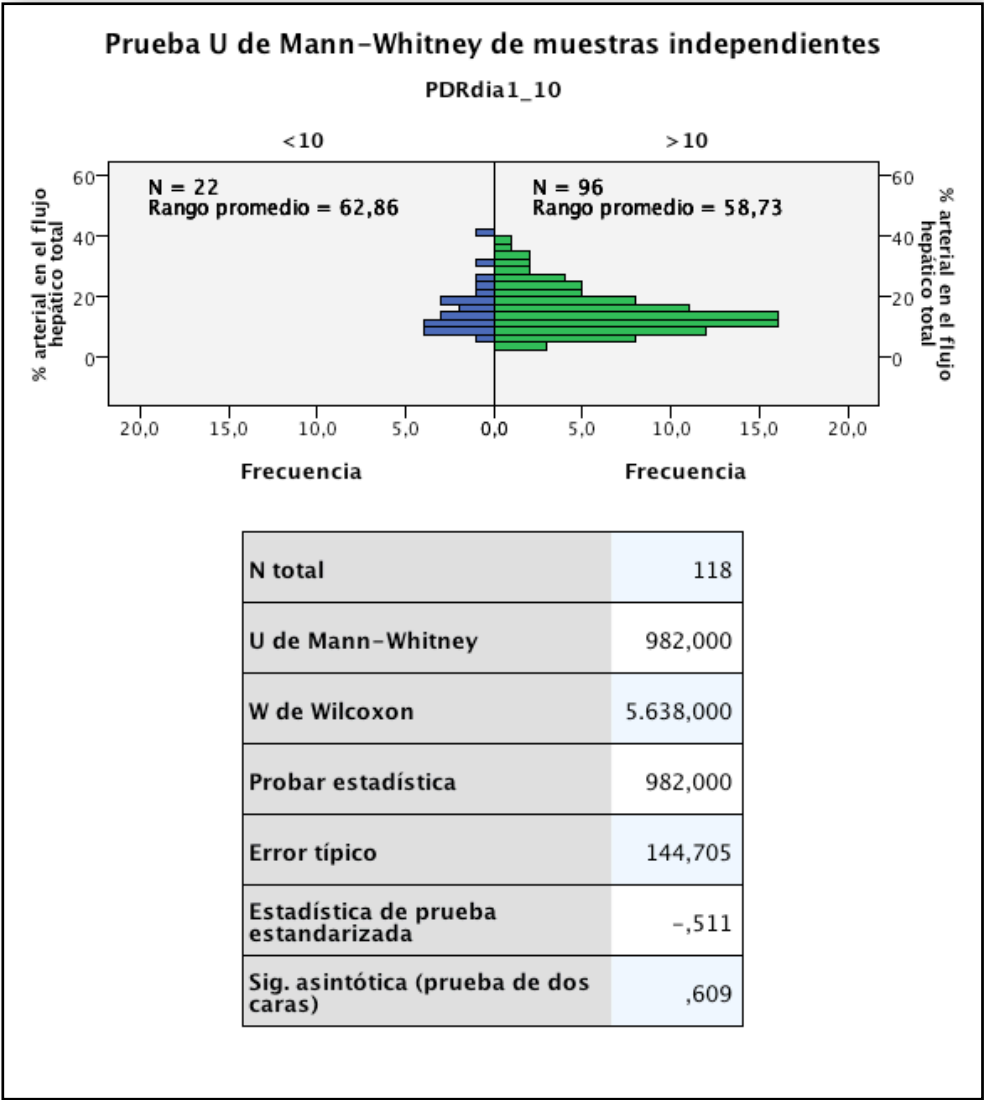


Figura 26.
Flujo portal y valor de ICG-PDRdía1 de 10 %/min.

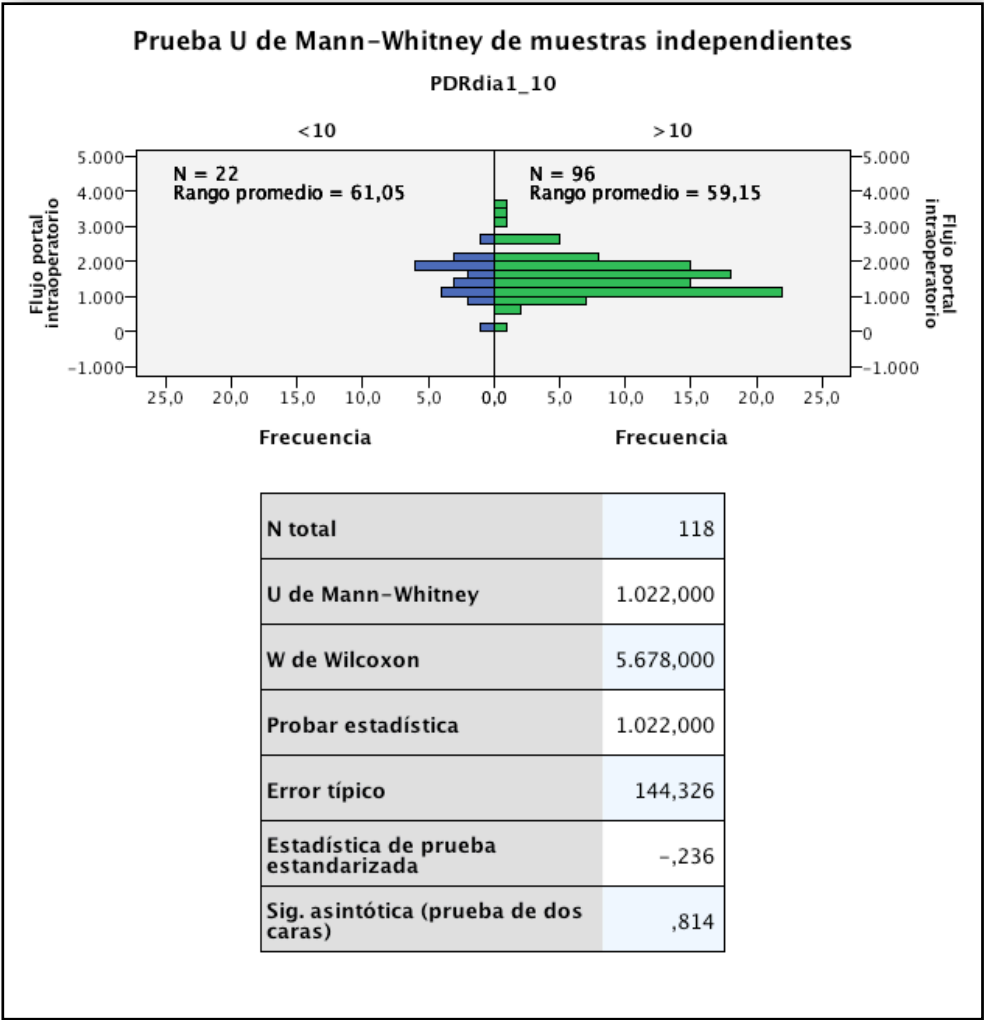
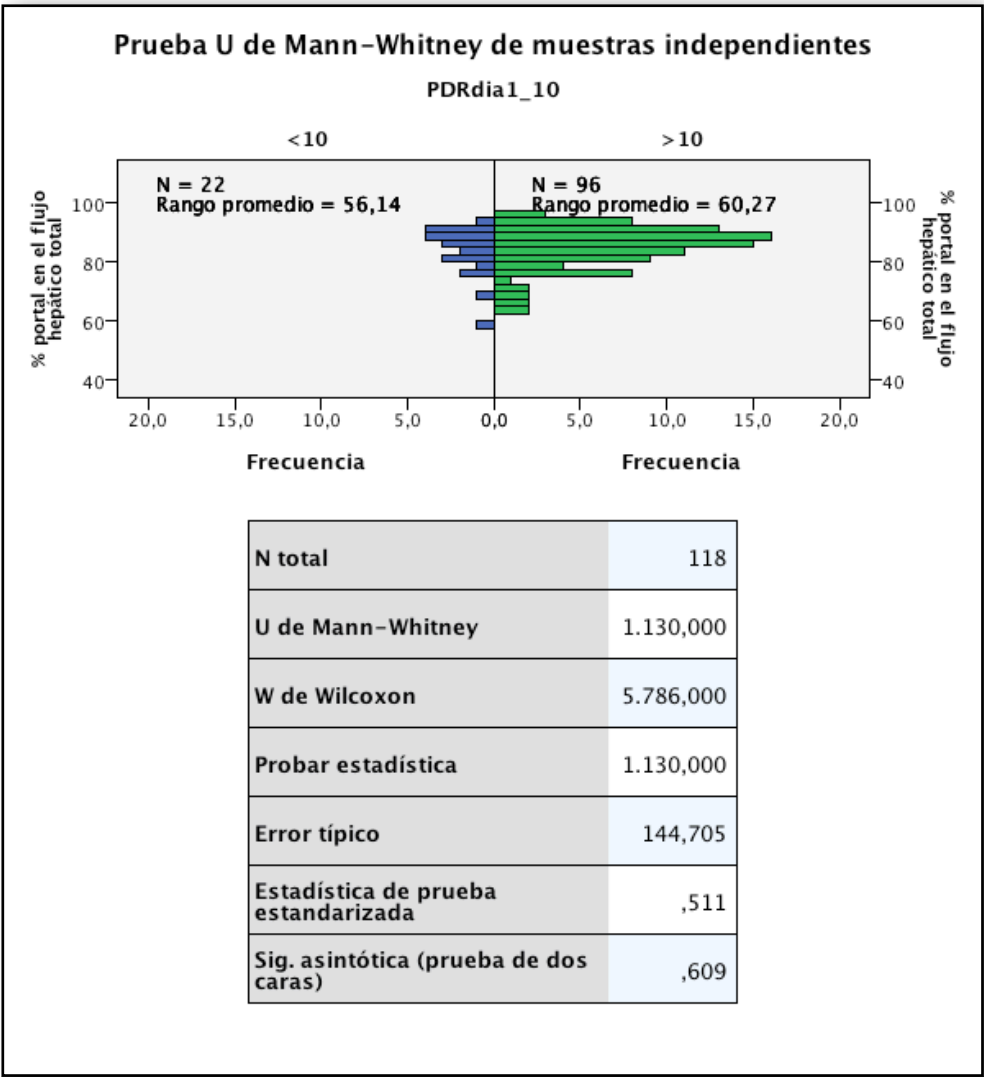


Figura 27.

Porcentaje del flujo portal en el flujo hepático total y valor de ICG-PDRdía1 de 10 %/min.



Flujo total y valor de ICG-PDRdía1 de 10 %/min.

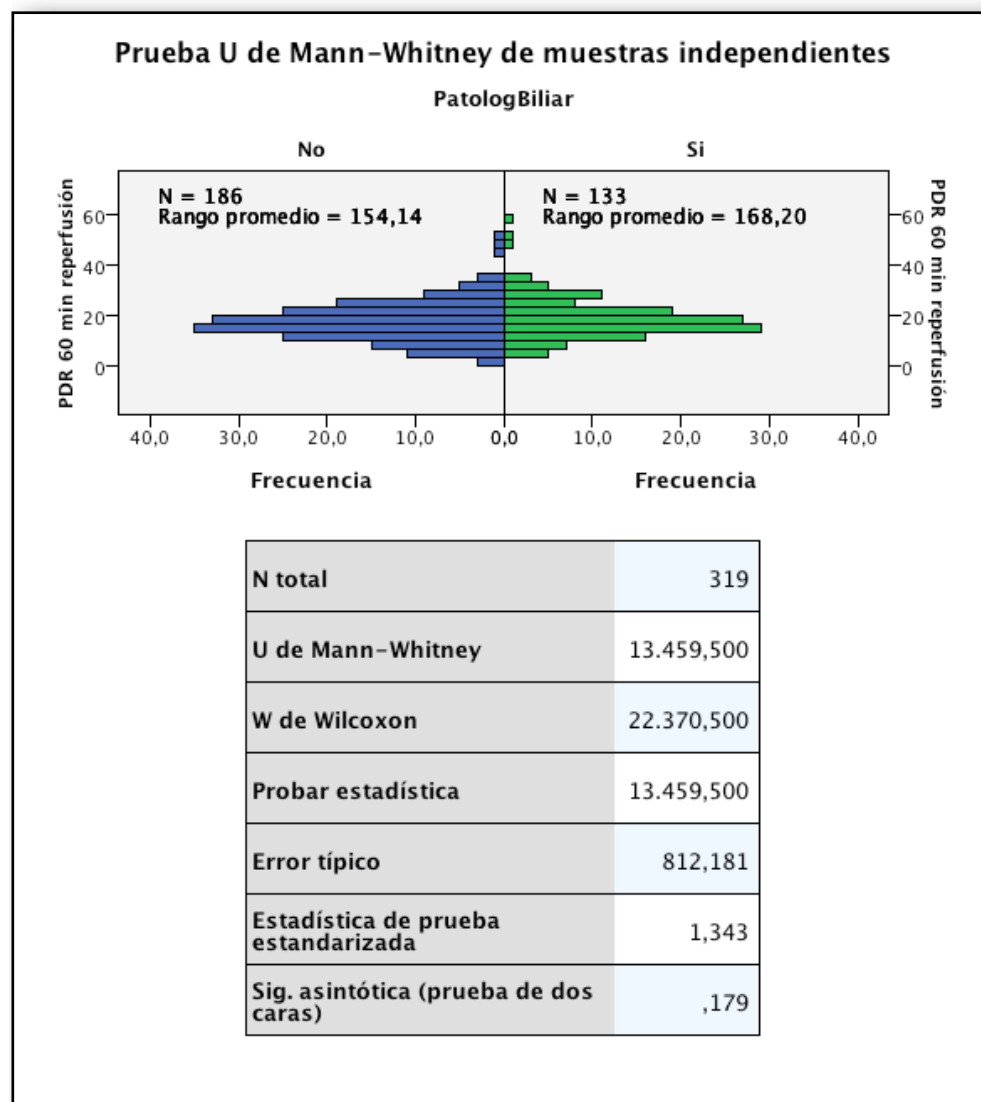


Tiempo transcurrido hasta el desarrollo de patología biliar.



Figura 30.

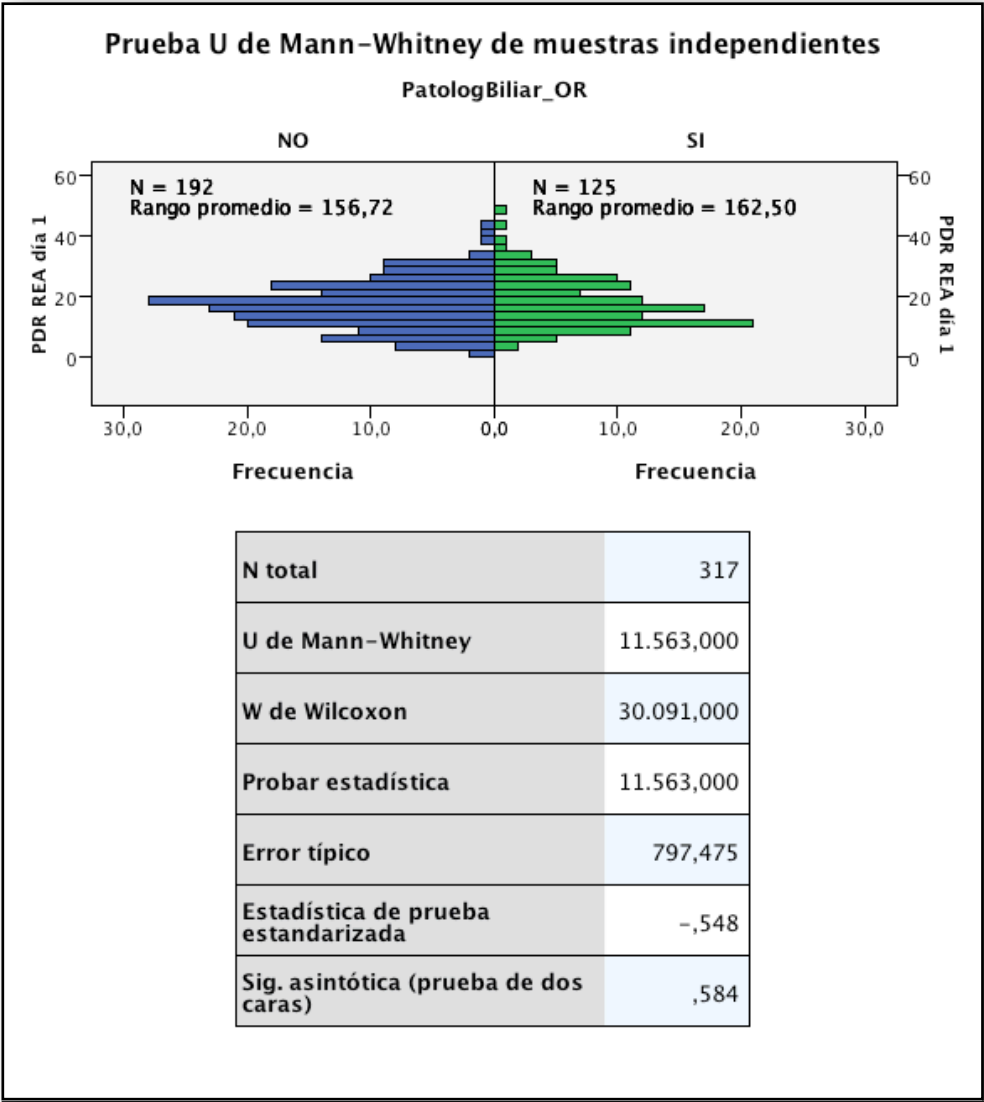
ICG-PDR60 y el desarrollo de patología biliar.



ICG-PDR60 y el desarrollo de estenosis biliar no anastomótica.



Figura 32.
 ICG-PDRdía1 y el desarrollo de patología biliar.



ICG-PDRdía1 y el desarrollo de estenosis biliar no anastomótica.



Figura 34.

Flujo arterial y desarrollo de patología biliar.

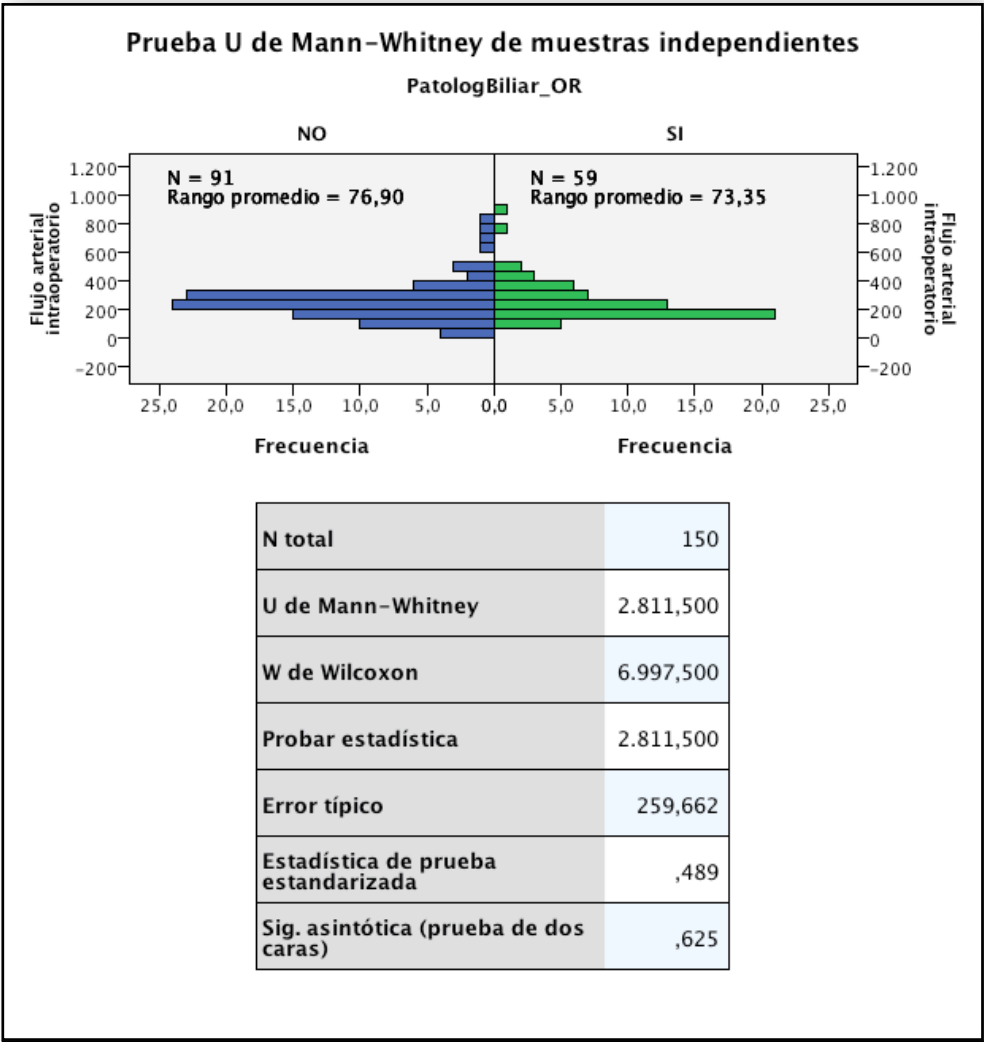


Figura 35.
Flujo arterial y desarrollo de estenosis biliares no anastomóticas.

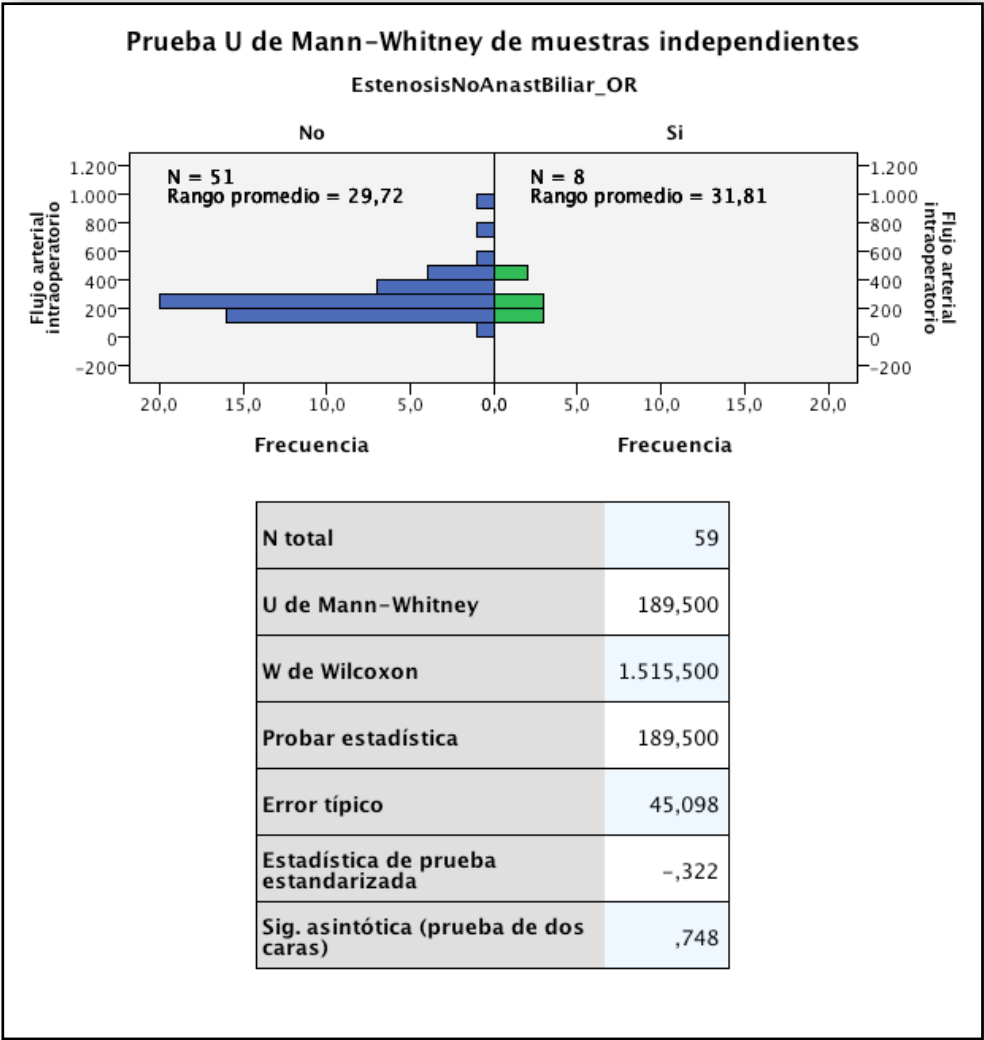


Figura 36.
 Flujo portal y desarrollo de patología biliar.

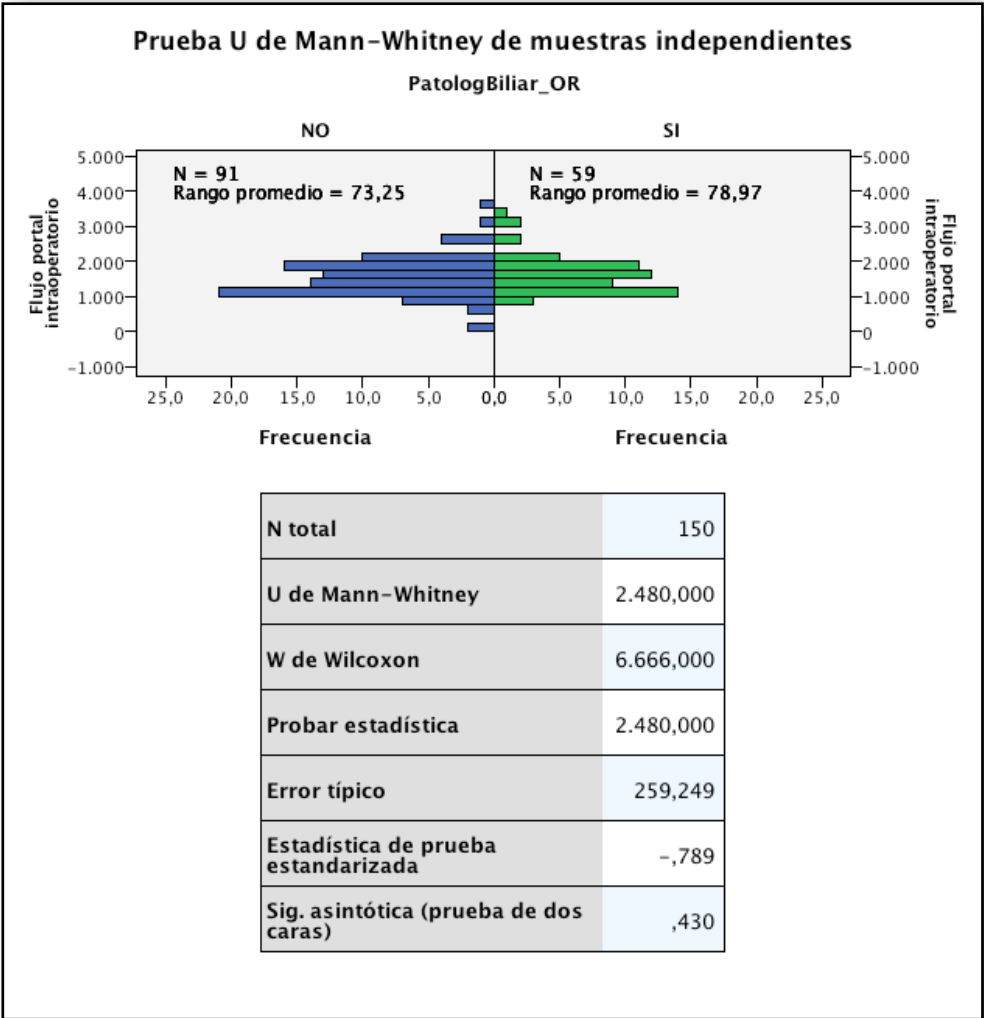


Figura 37.
 Flujo portal y desarrollo de estenosis biliares no anastomóticas.

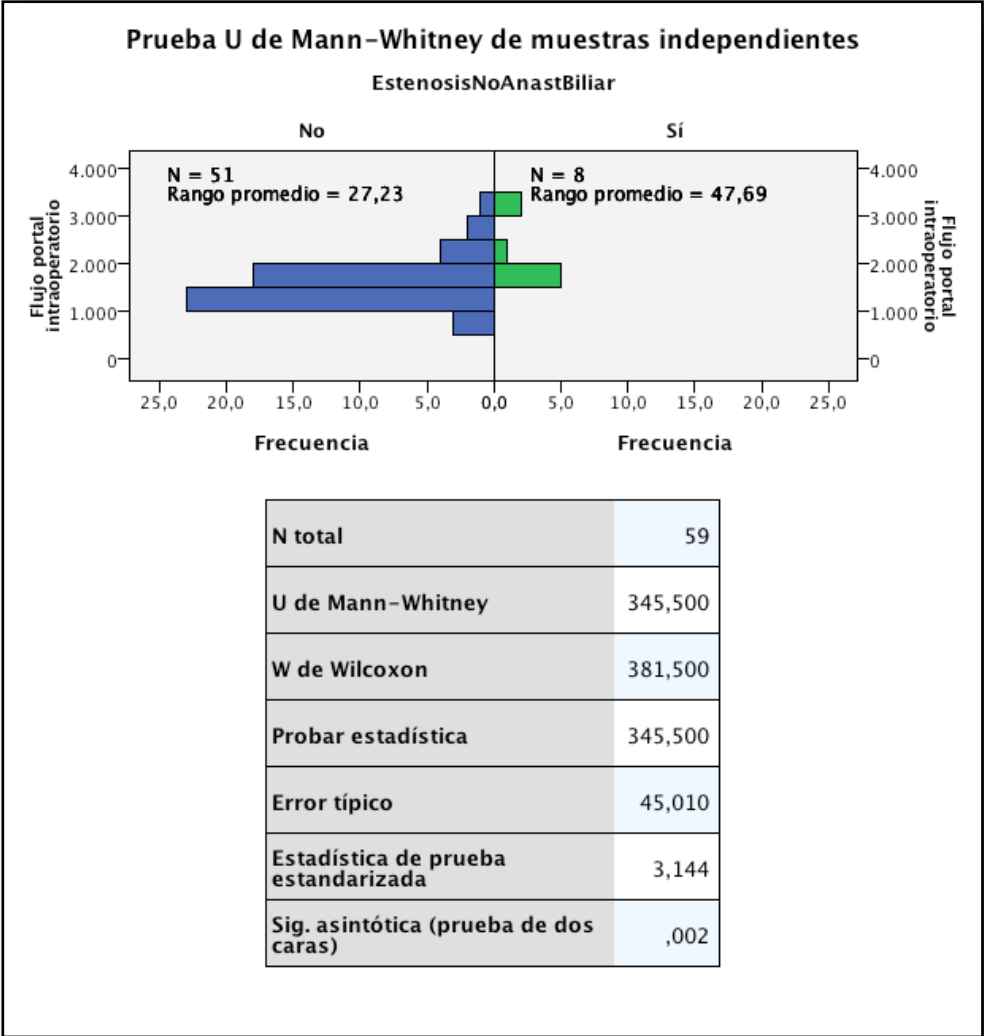


Figura 38.
Flujo total y desarrollo de patología biliar.

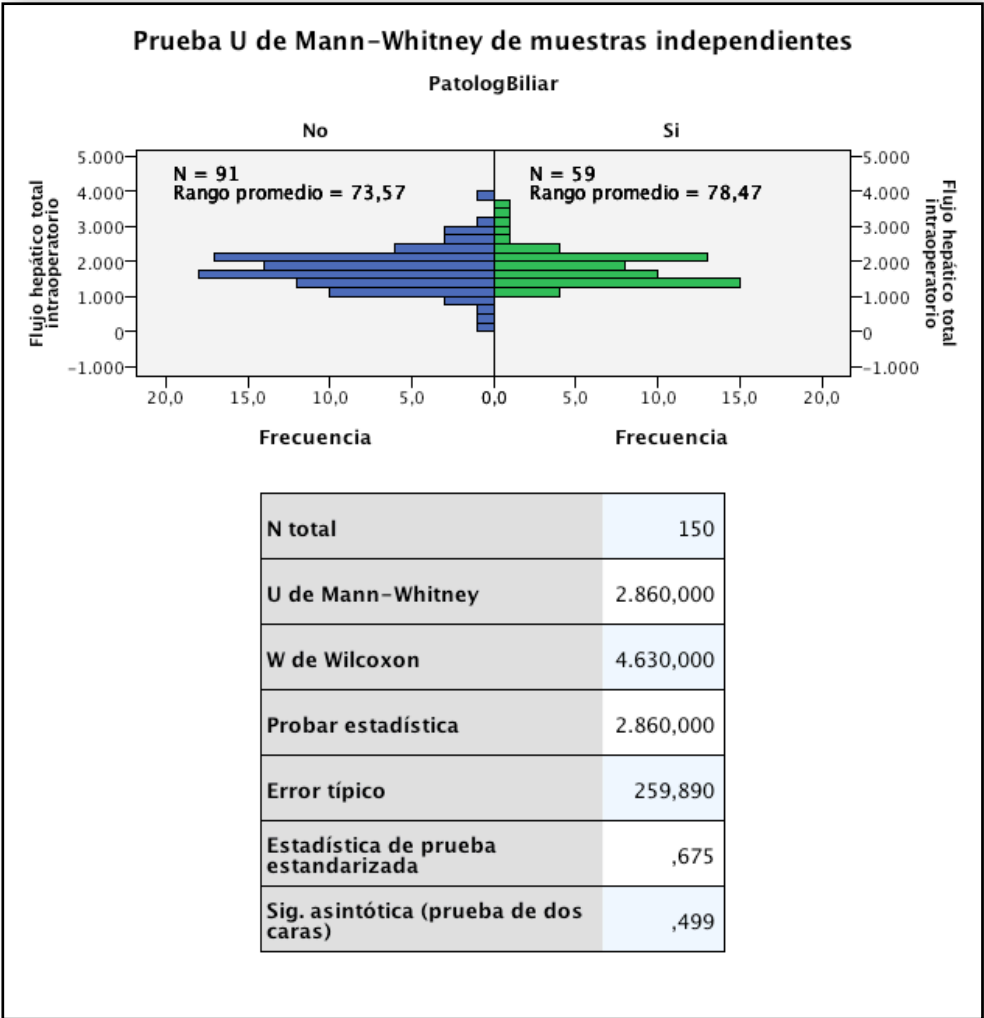
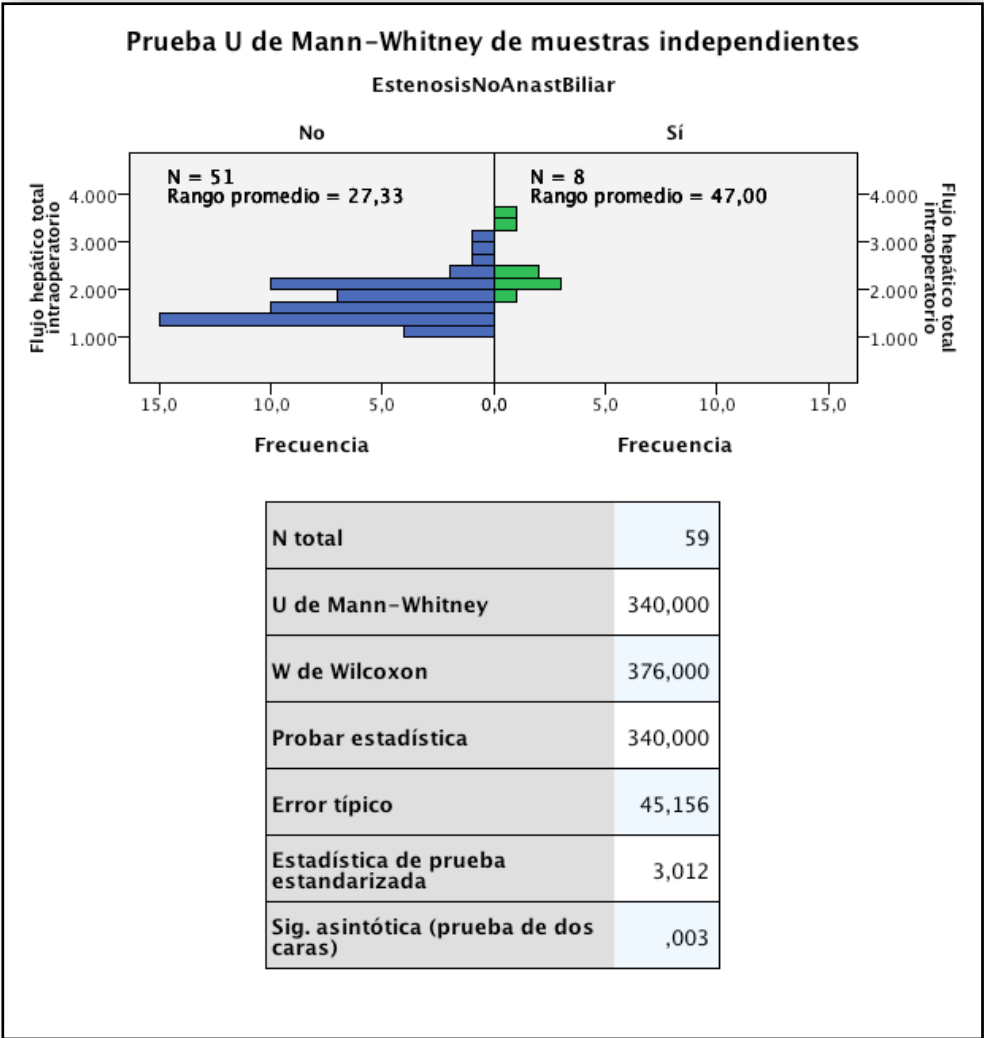


Figura 39.
Flujo total y desarrollo de estenosis biliares no anastomóticas.



ANEXO V

TABLAS DE SUPERVIVENCIA

Figura 1.

Curvas de supervivencia de pacientes con y sin hepatocarcinoma.

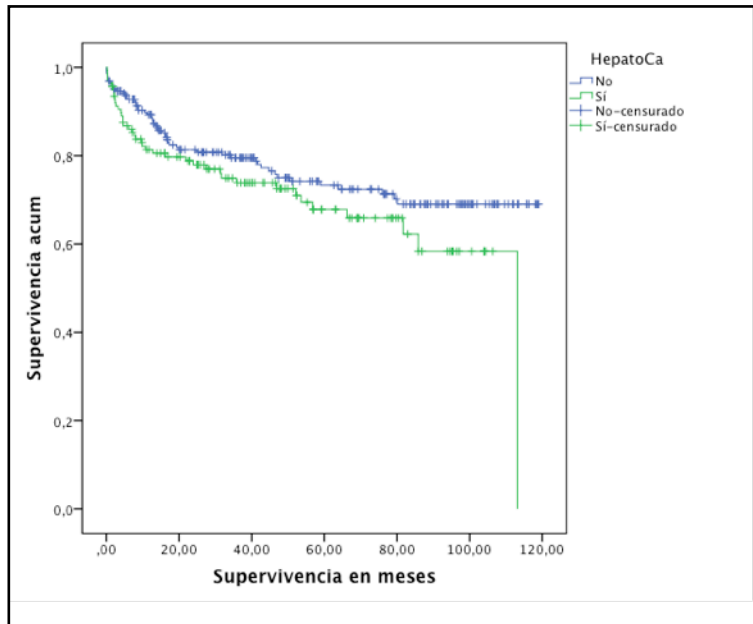


Figura 2.

Supervivencia global comparando función I-II-III frente a IV.

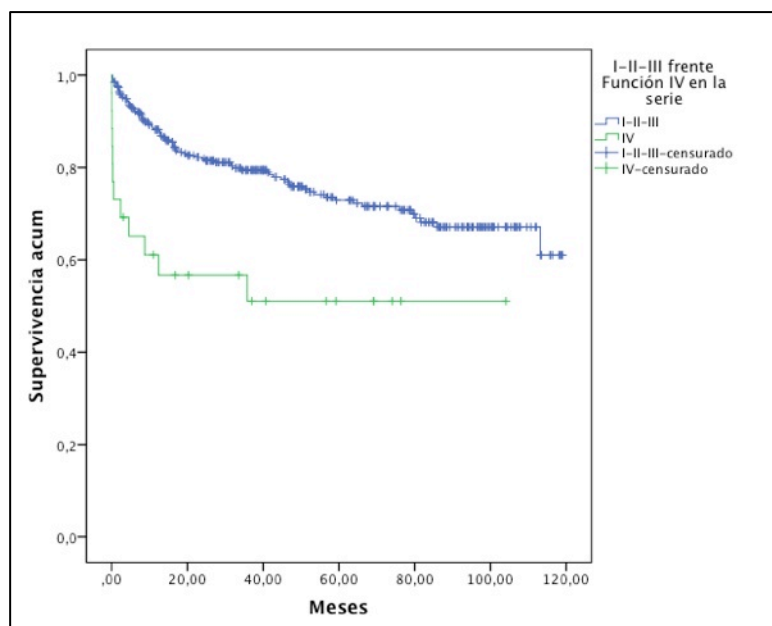


Figura 3.

Supervivencia e ICG-PDR60 dicotomizado en 10,8 %/min.

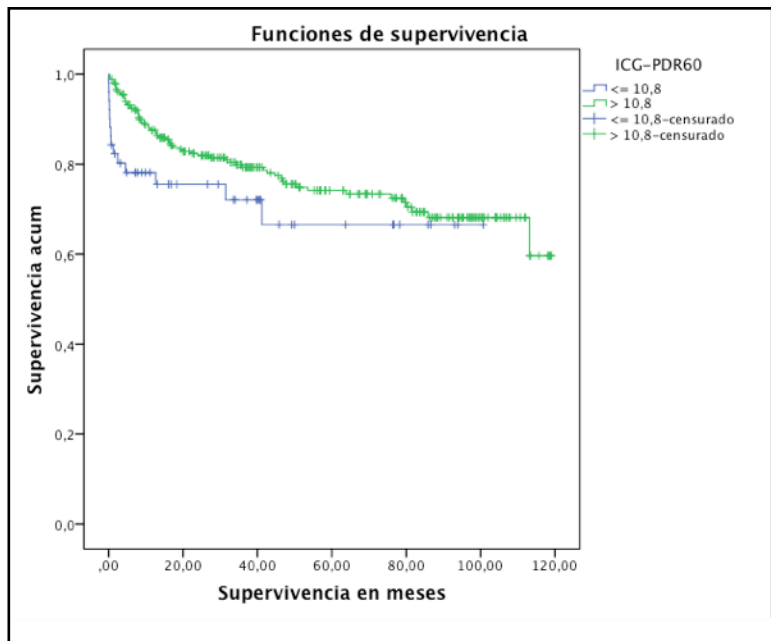


Figura 4.

Supervivencia para función I e ICG-PDR60 -10,8 %/min.

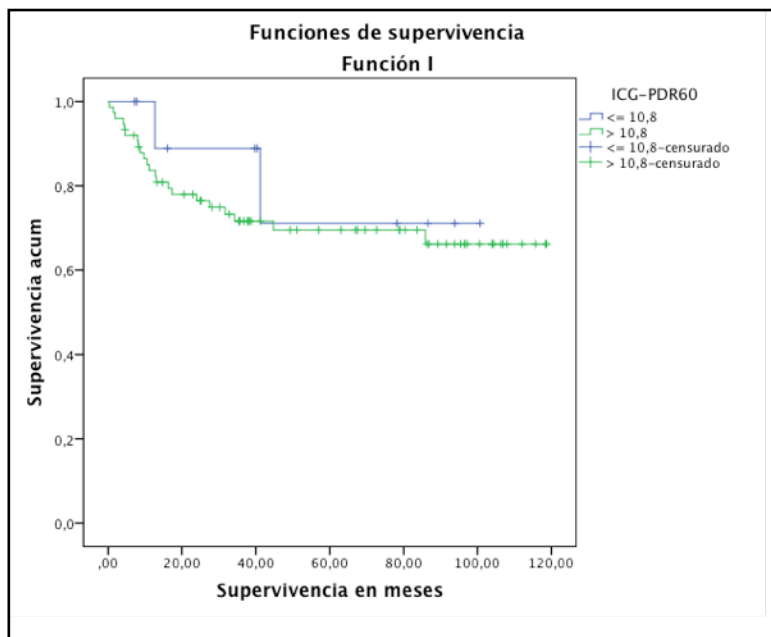


Figura 5.
Supervivencia para función II e ICG-PDR60 -10,8 %/min.

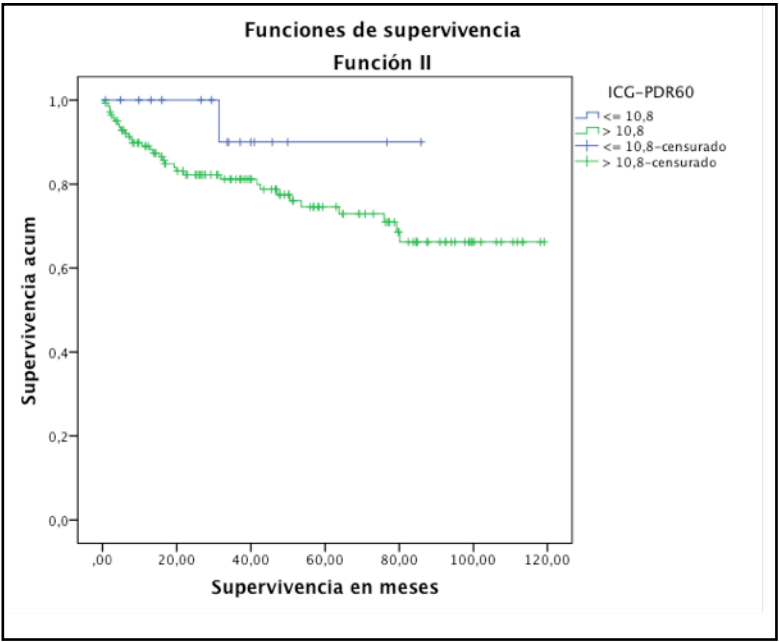


Figura 6.
Supervivencia para función III e ICG-PDR60 -10,8 %/min.

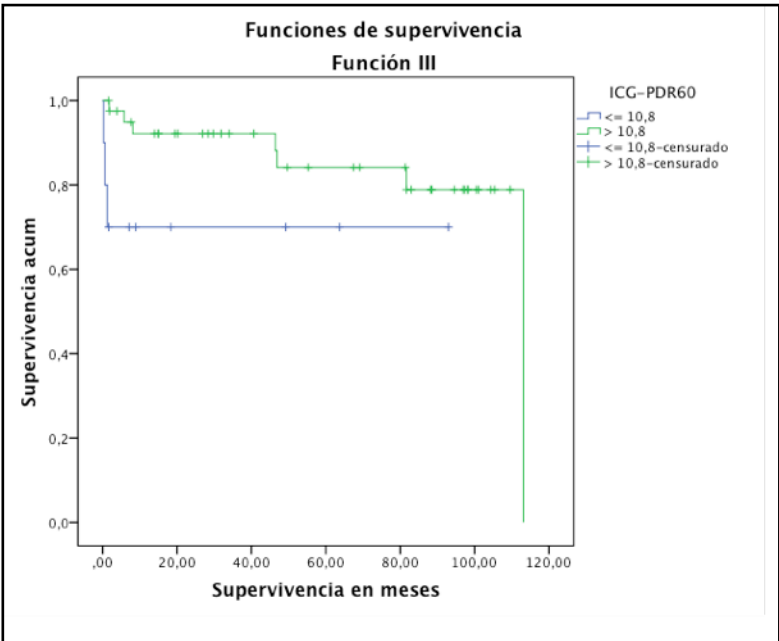


Figura 7.

Supervivencia a 30 días para función I e ICG-PDR60 -10,8 %/min.

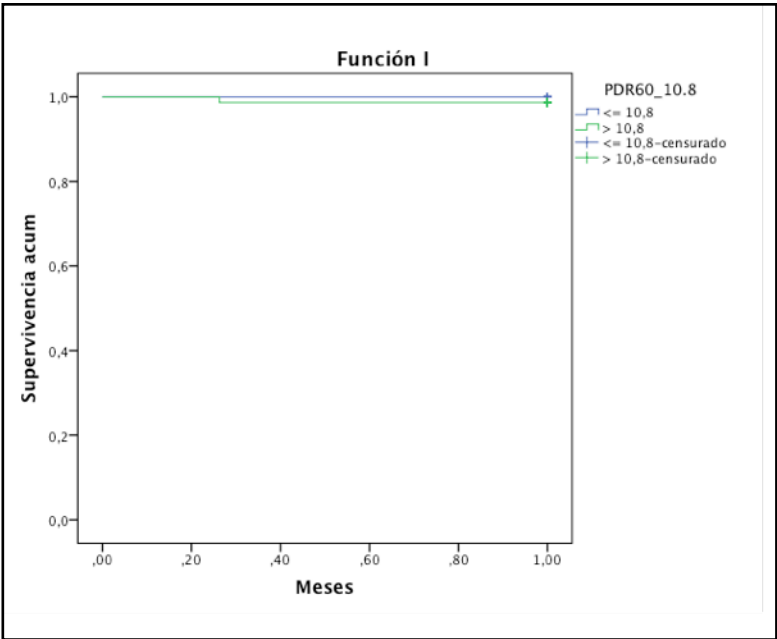


Figura 8.

Supervivencia a 30 días para función II e ICG-PDR60 -10,8 %/min.

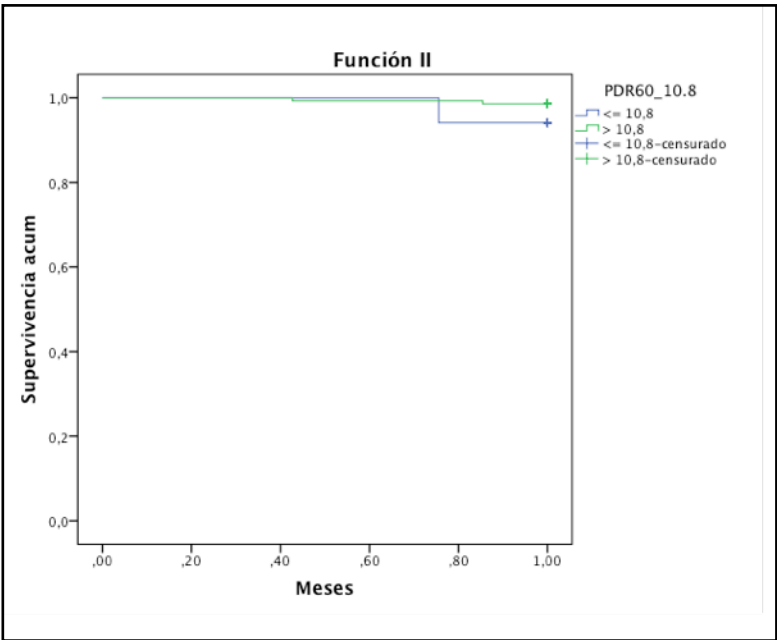


Figura 9.

Supervivencia a 30 días para función III e ICG-PDR60 -10,8 %/min.

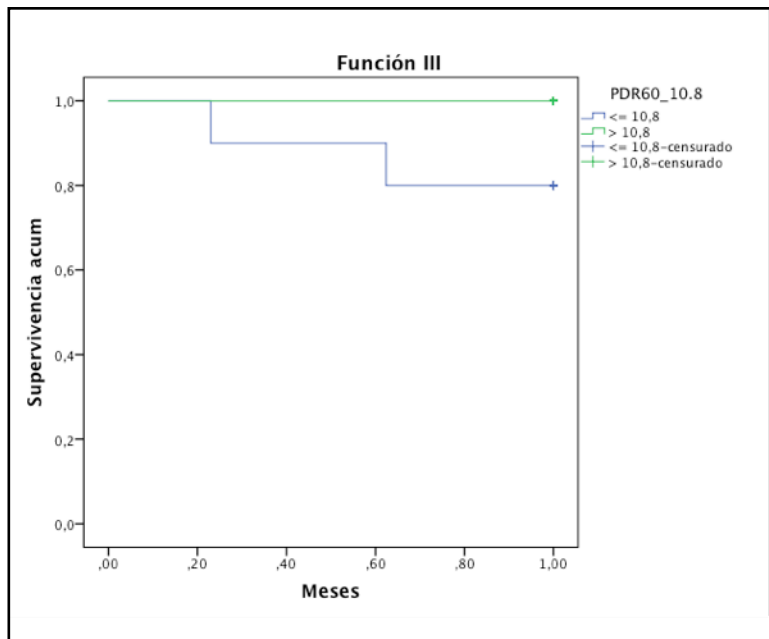


Figura 10.

Supervivencia a 30 días para función IV e ICG-PDR60 -10,8 %/min.

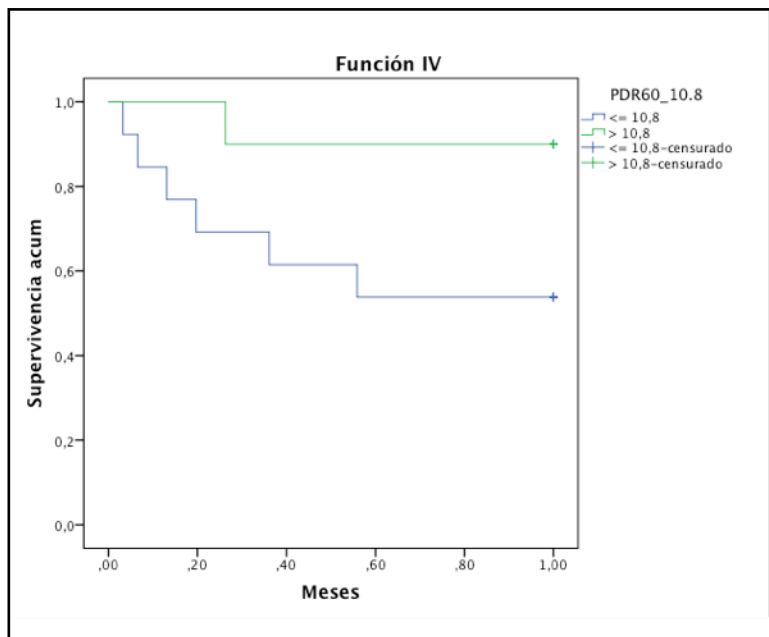


Figura 11.

Grupo con función I-II-III frente al IV e ICG-PDR60 > 10,8 %/min.

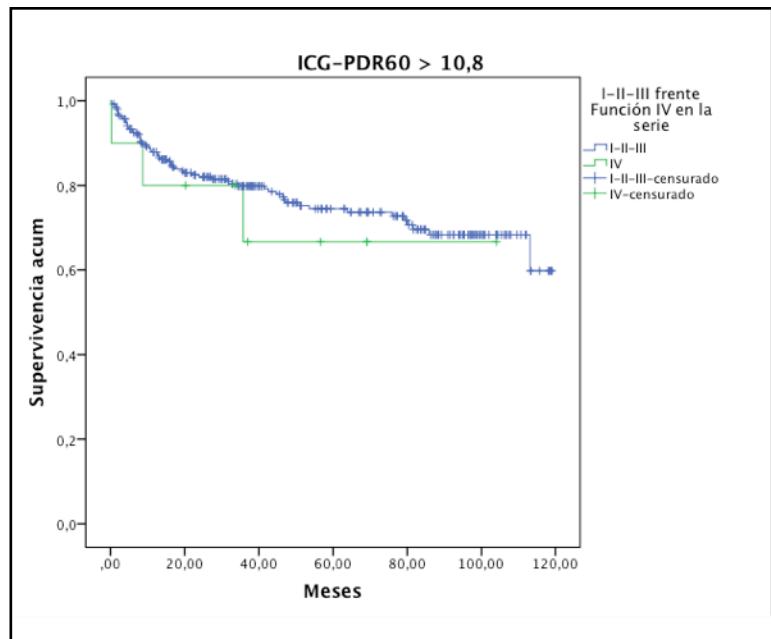


Figura 12.

Supervivencia ICG-PDRdía1 dicotomizado en 10 %/min.

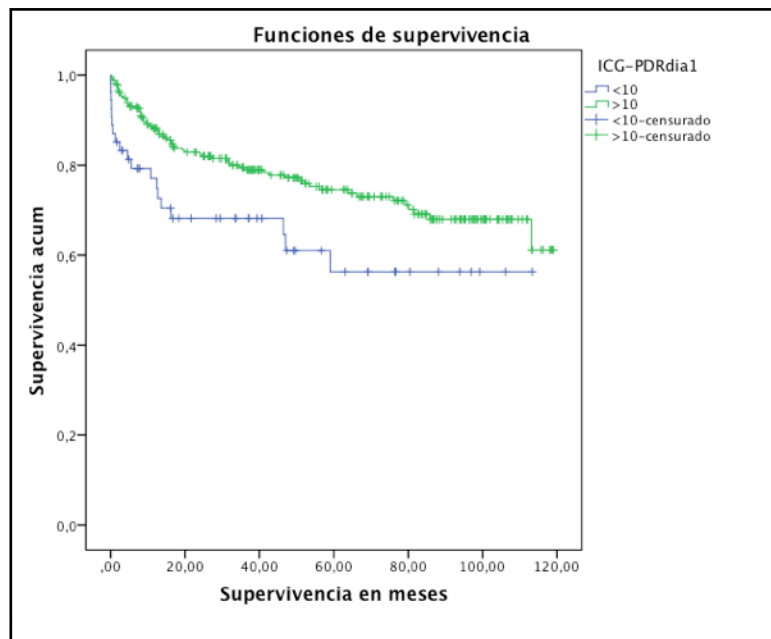


Figura 13.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDRdía1 dicotomizado en 10 %/min.

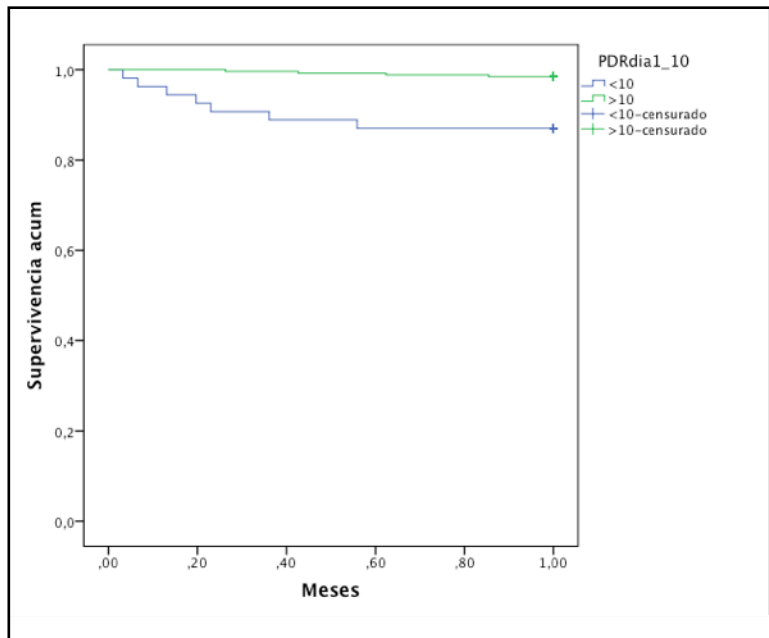


Figura 14.

Supervivencia y función I con ICG-PDRdía1 dicotomizado en 10 %/min.

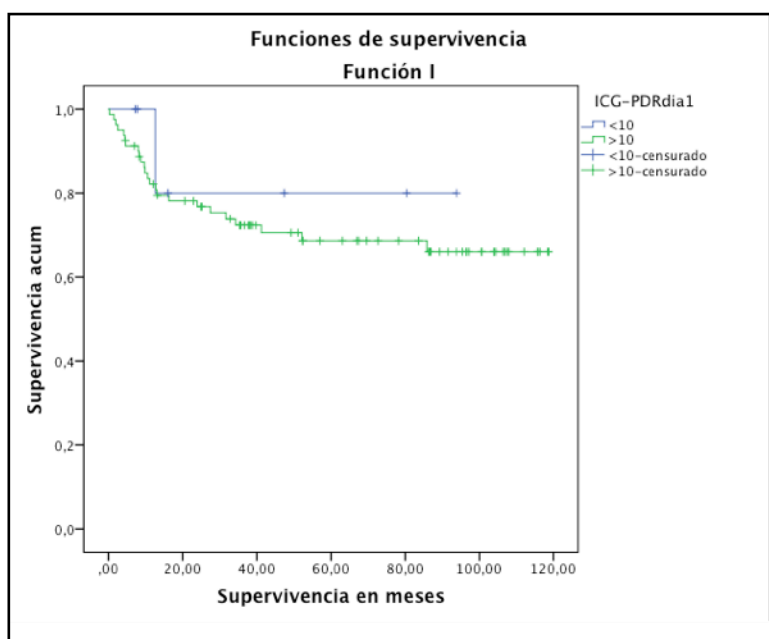


Figura 15.

Supervivencia y función II con ICG-PDRdía1 dicotomizado en 10 %/min.

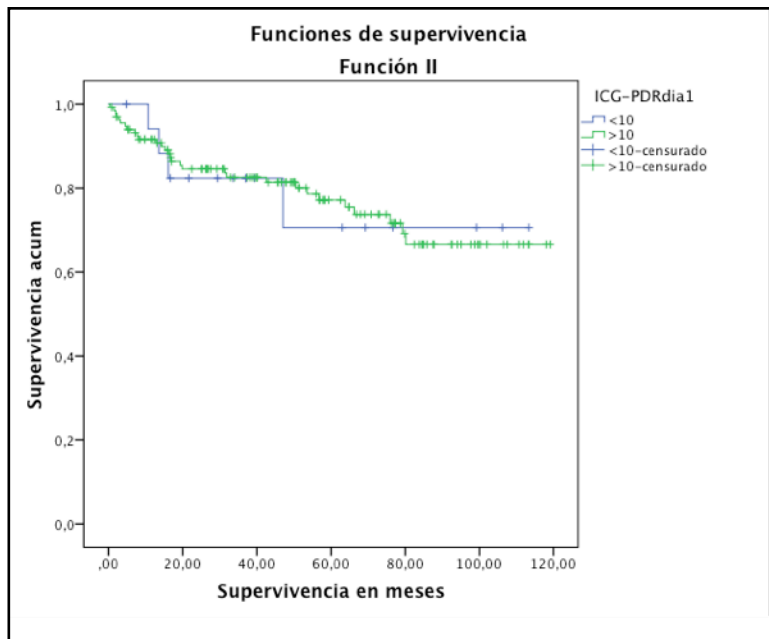


Figura 16.

Supervivencia y función III con ICG-PDRdía1 dicotomizado en 10 %/min.

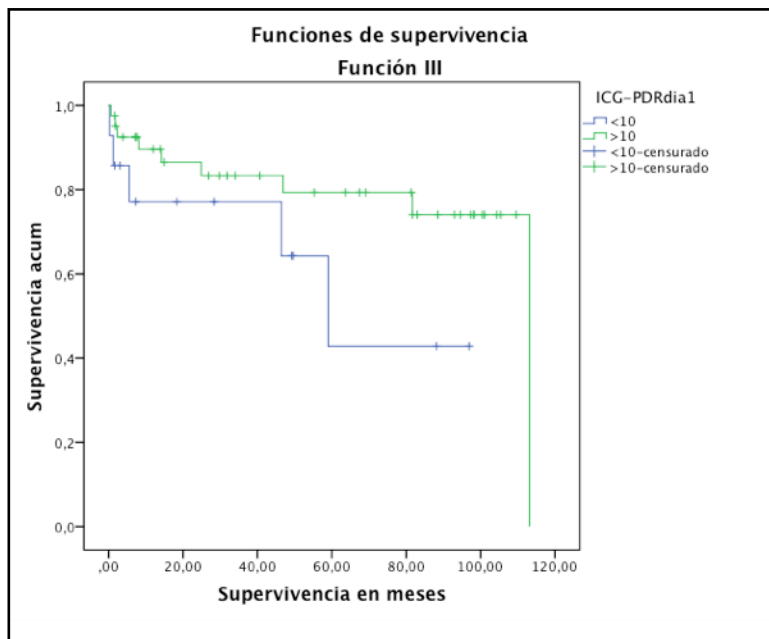


Figura 17.

Supervivencia a 30 días y función I con ICG-PDRdía1 dicotomizado en 10 %/min.

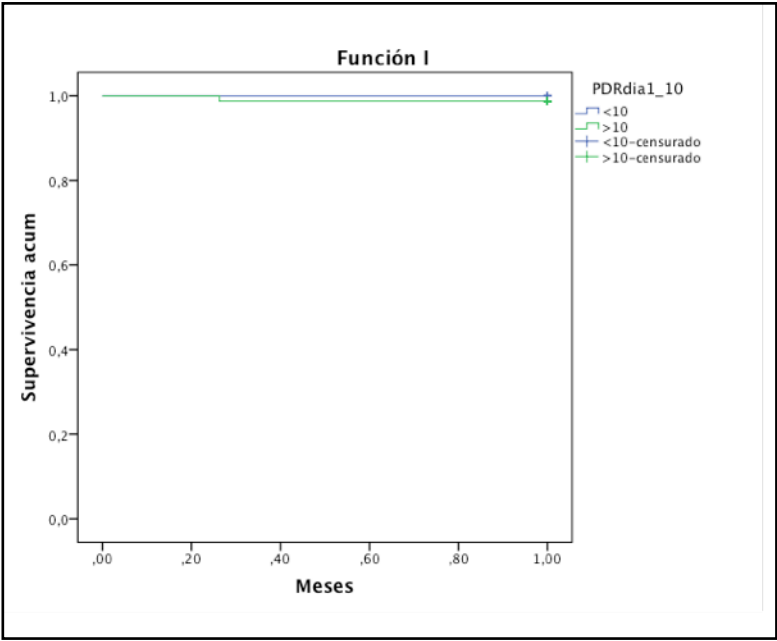


Figura 18.

Supervivencia a 30 días y función II con ICG-PDRdía1 dicotomizado en 10 %/min.

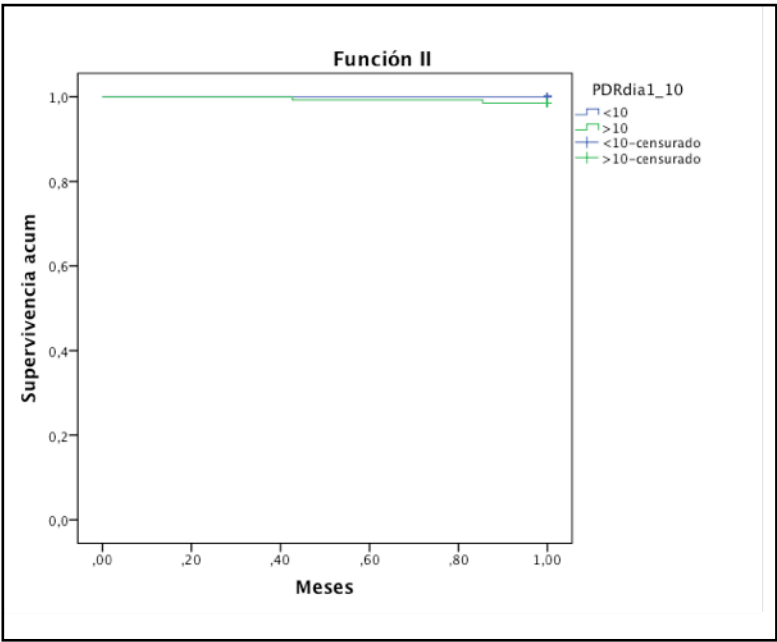


Figura 19.

Supervivencia a 30 días y función III con ICG-PDRdía1 dicotomizado en 10 %/min.

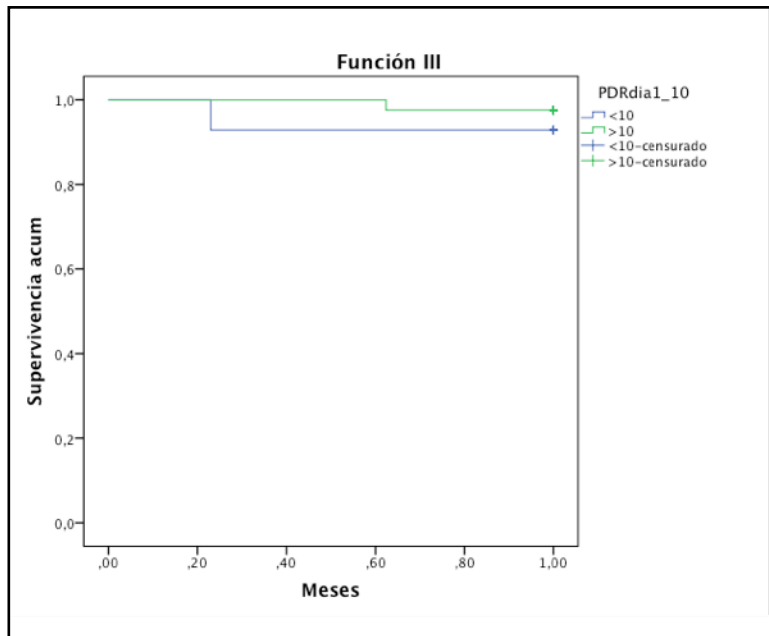


Figura 20.

Supervivencia a 30 días y función IV con ICG-PDRdía1 dicotomizado en 10 %/min.

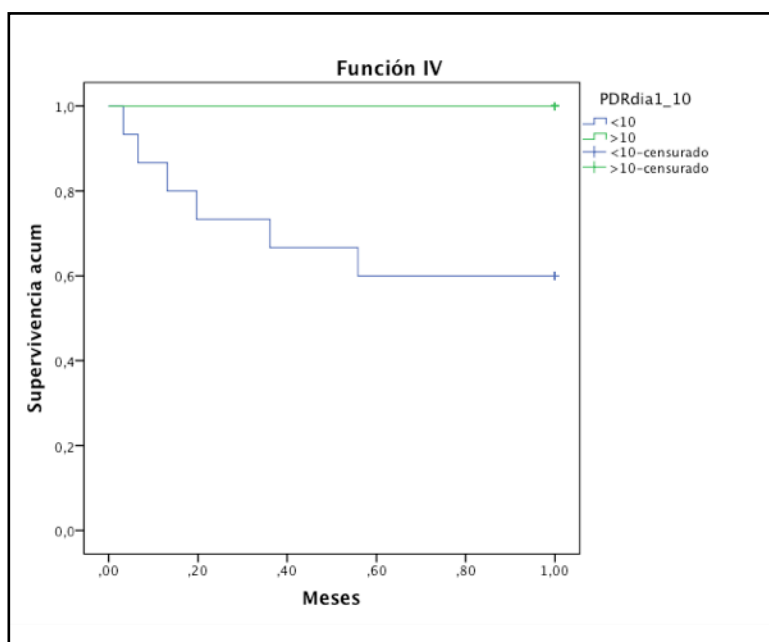


Figura 21.

Grupo con función I-II-III frente al IV e ICG-PDRdA1 > 10 %/min.

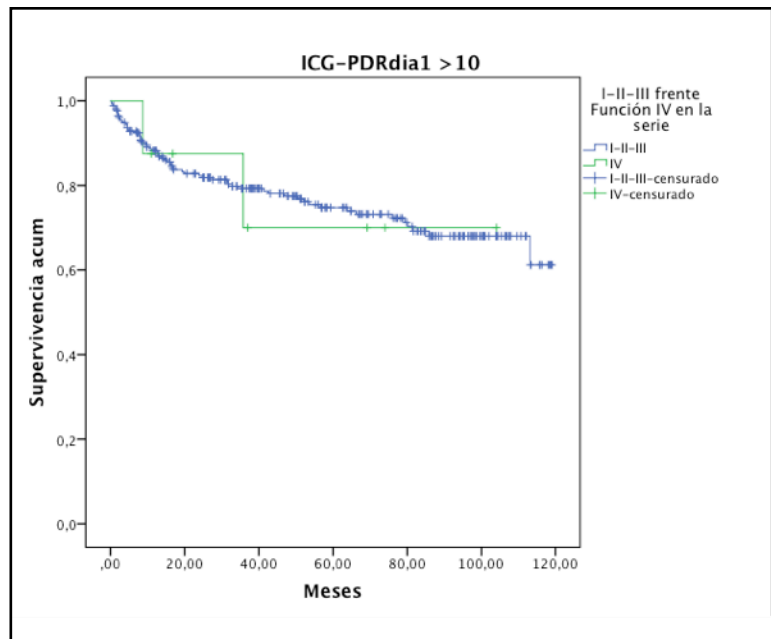


Figura 22.

Grupo con función I-II-III frente al IV e ICG-PDRdA1 < 10 %/min.

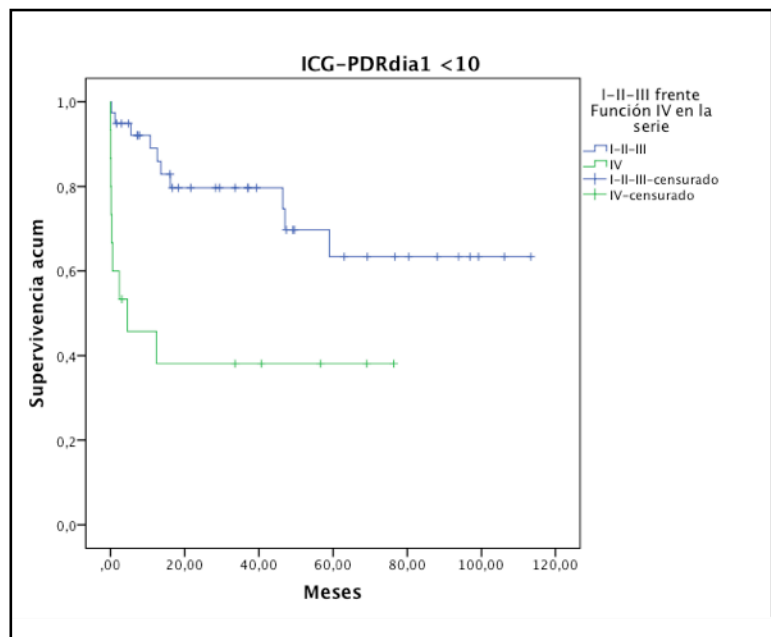


Figura 23.
Supervivencia con flujo arterial dicotomizado en 180 ml/min.

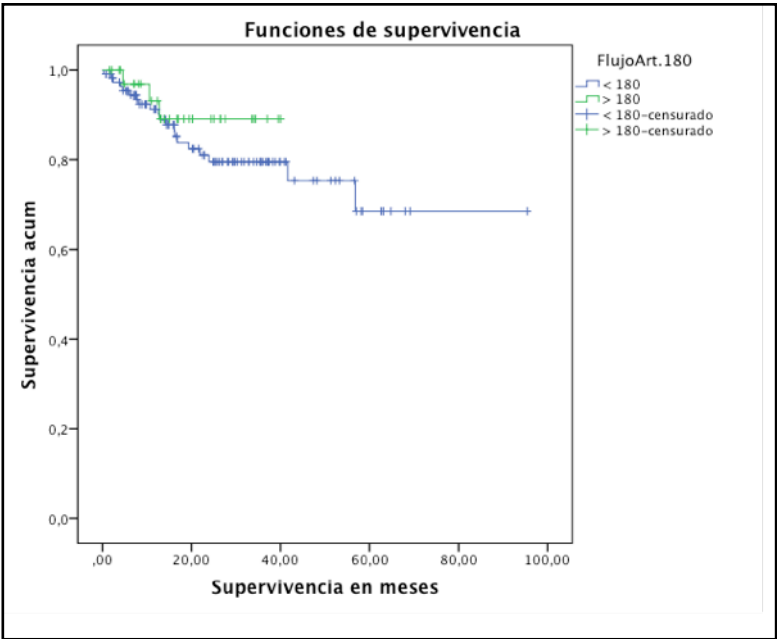


Figura 24.
Supervivencia a 30 días con flujo arterial dicotomizado en 180 ml/min.

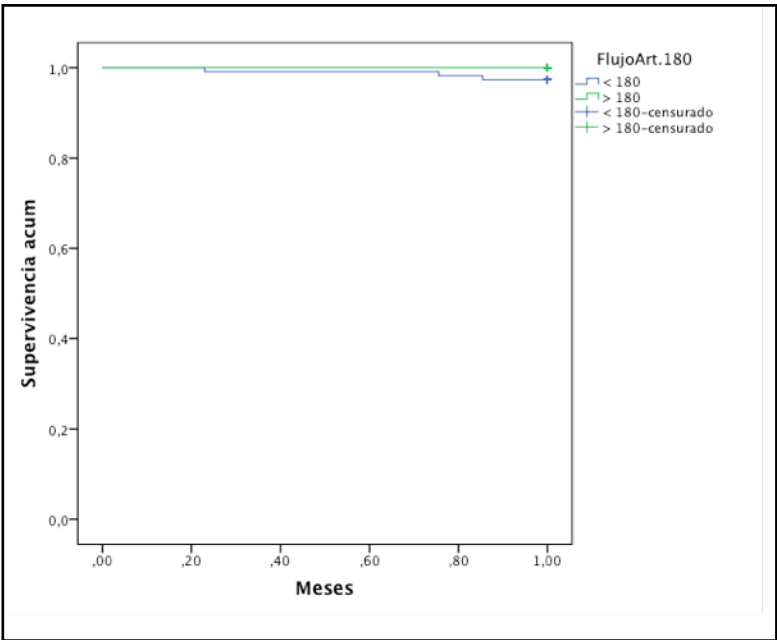


Figura 25.

Supervivencia en función grado I y flujo arterial 180 ml/min.

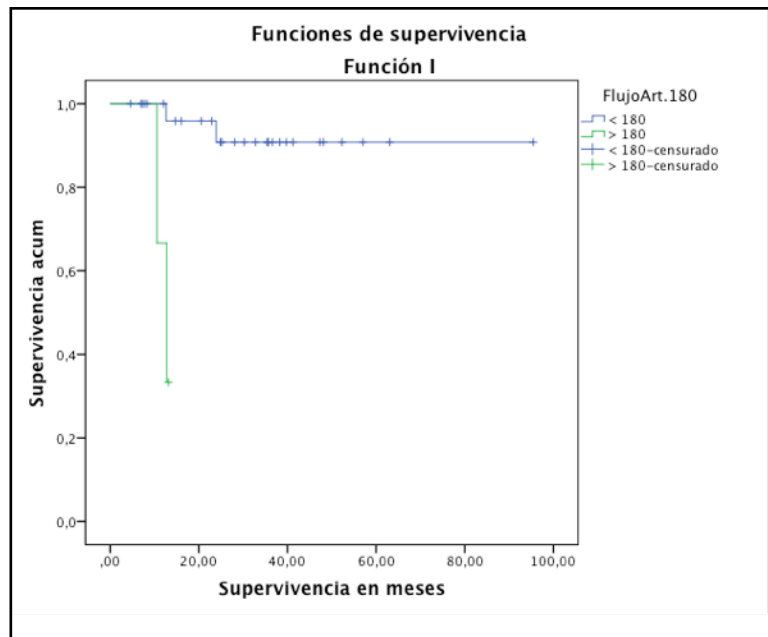


Figura 26.

Supervivencia en función grado II y flujo arterial 180 ml/min.

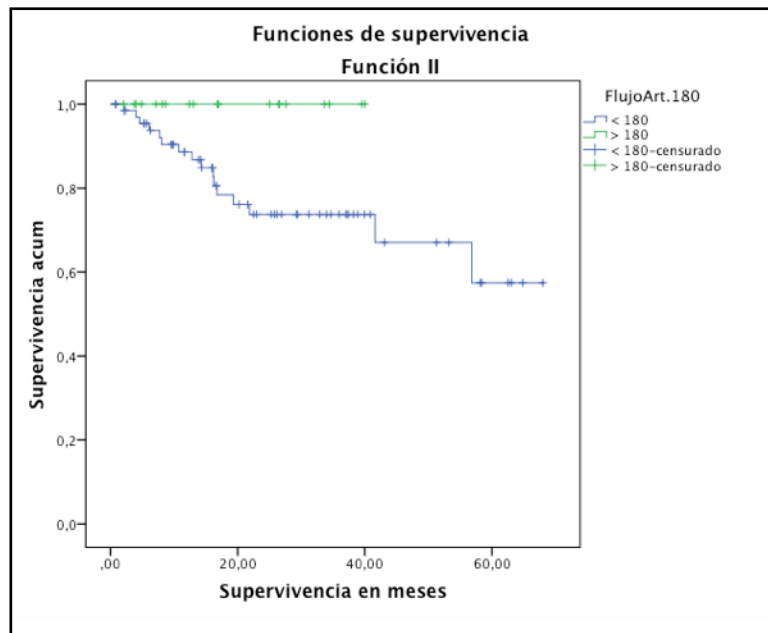


Figura 27.
Supervivencia en función grado III y flujo arterial 180 ml/min.

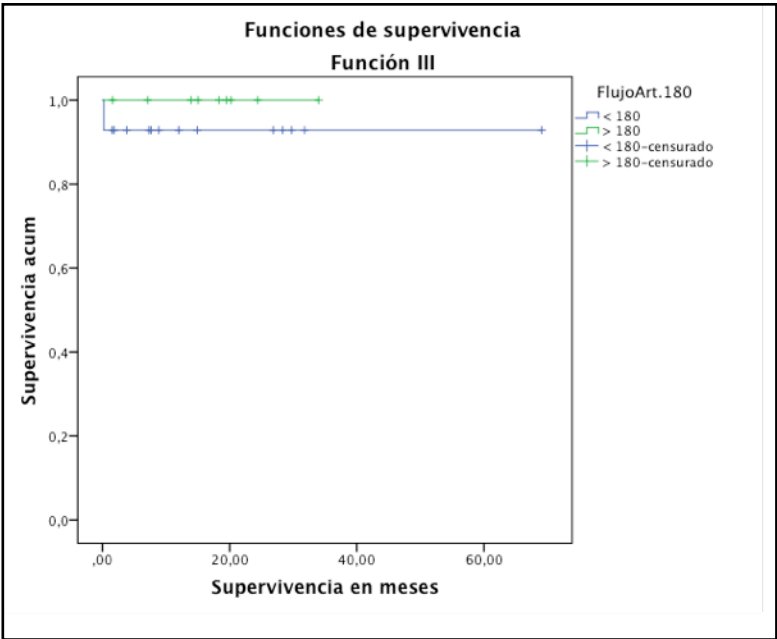


Figura 28.
Supervivencia del grupo con función I-II-III / IV y flujo arterial > 180 ml/min.

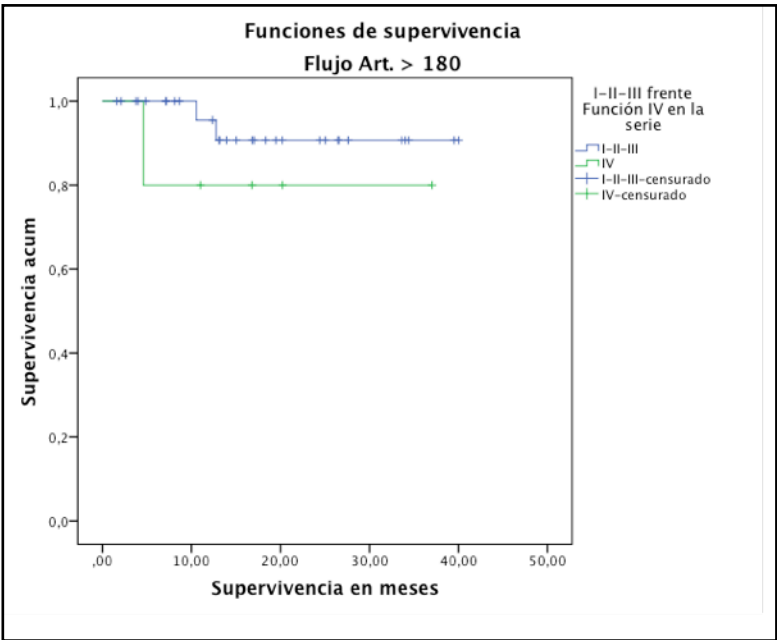


Figura 29.

Supervivencia del grupo con función I-II-III / IV y flujo arterial < 180 ml/min.

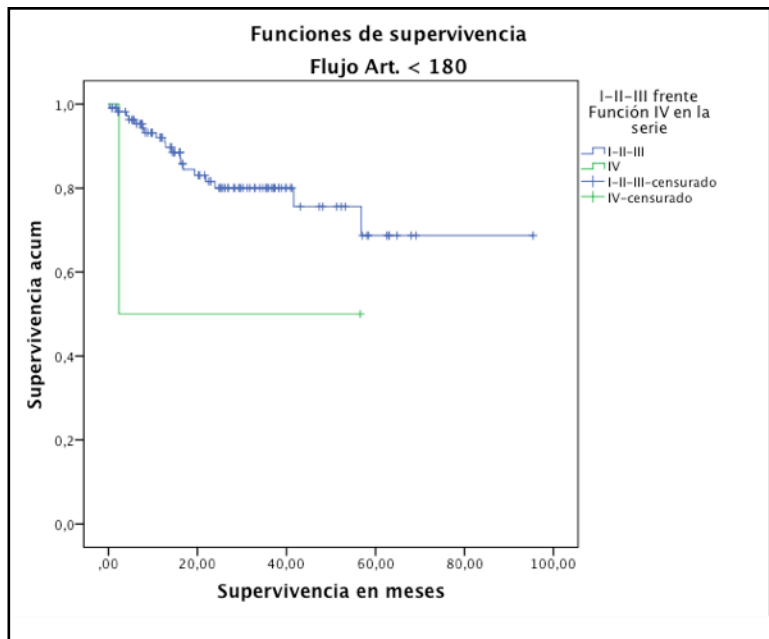


Figura 30.

Supervivencia con flujo arterial dicotomizado en 125 ml/min.

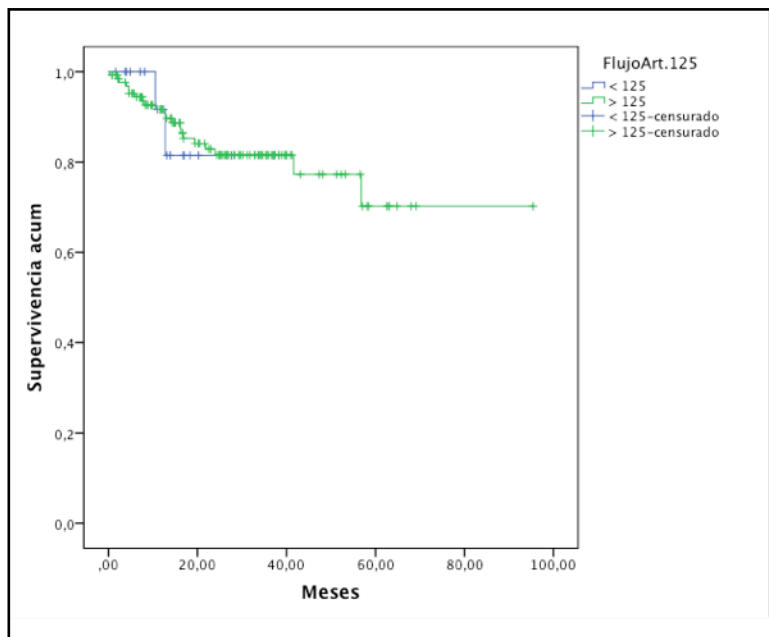


Figura 31.

Supervivencia a 30 días con flujo arterial dicotomizado en 125 ml/min.

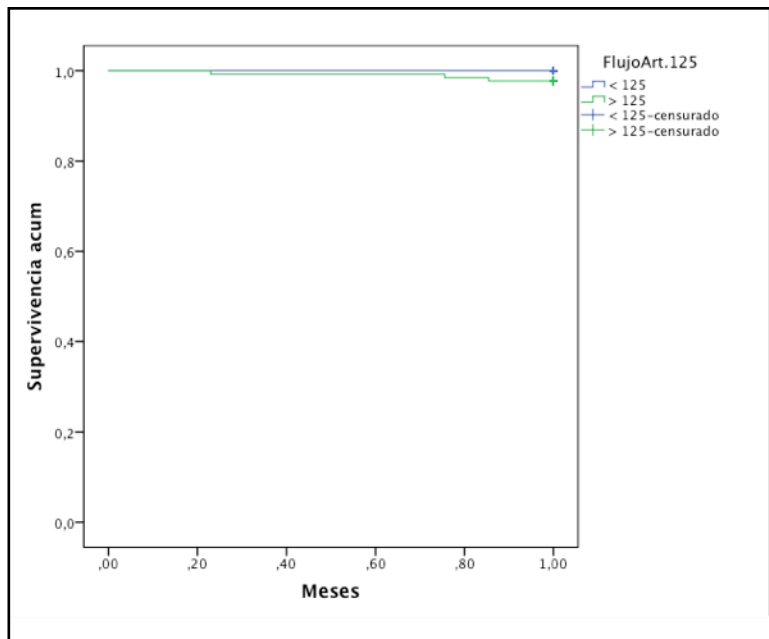


Figura 32.

Supervivencia en función grado I y flujo arterial de 125 ml/min.

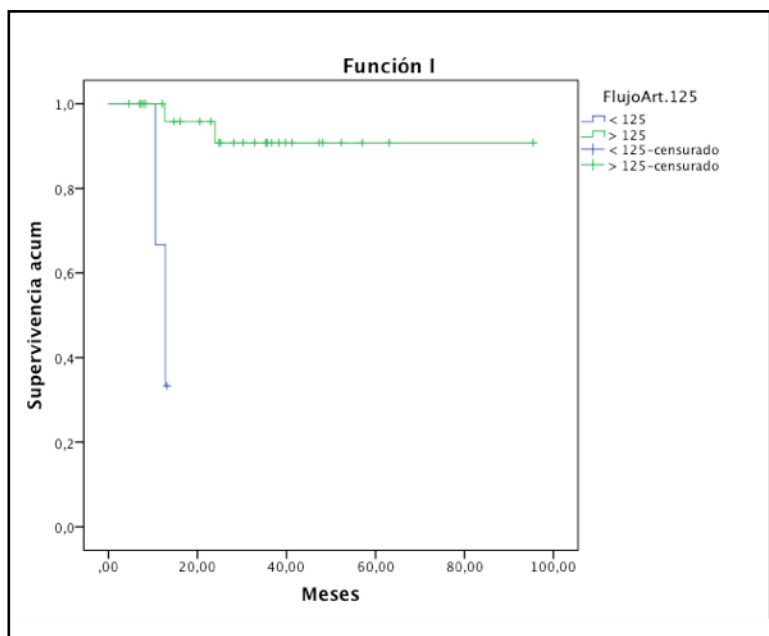


Figura 33.
Supervivencia en función grado II y flujo arterial de 125 ml/min.

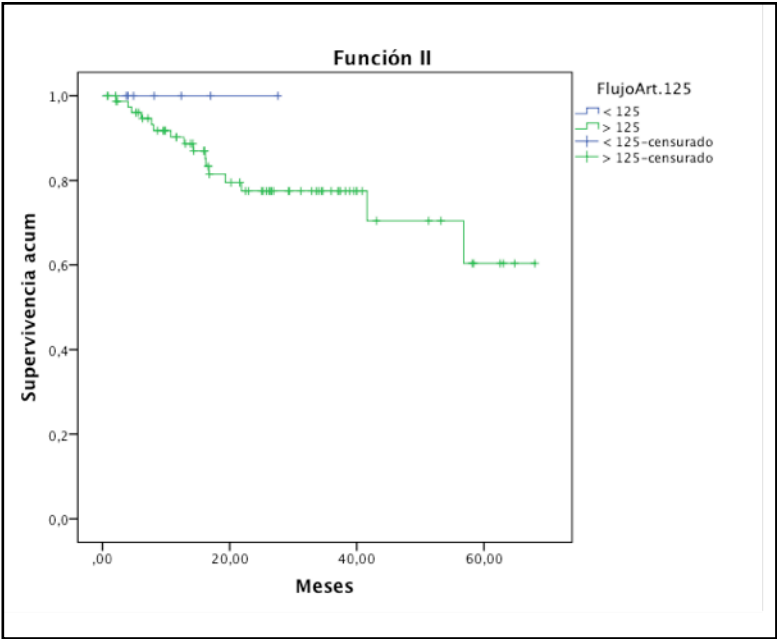


Figura 34.
Supervivencia en función grado III y flujo arterial de 125 ml/min.

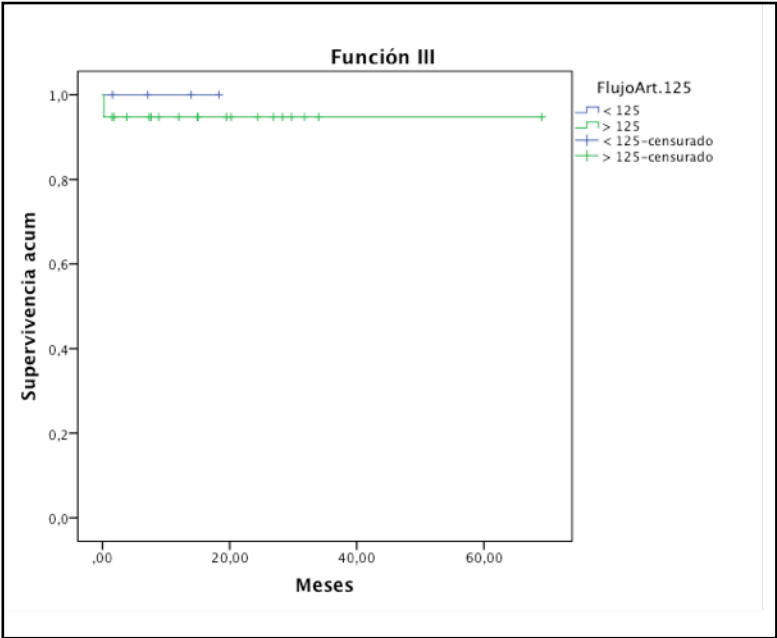


Figura 35.

Supervivencia del grupo con función I-II-III / IV y flujo arterial > 125 ml/min.

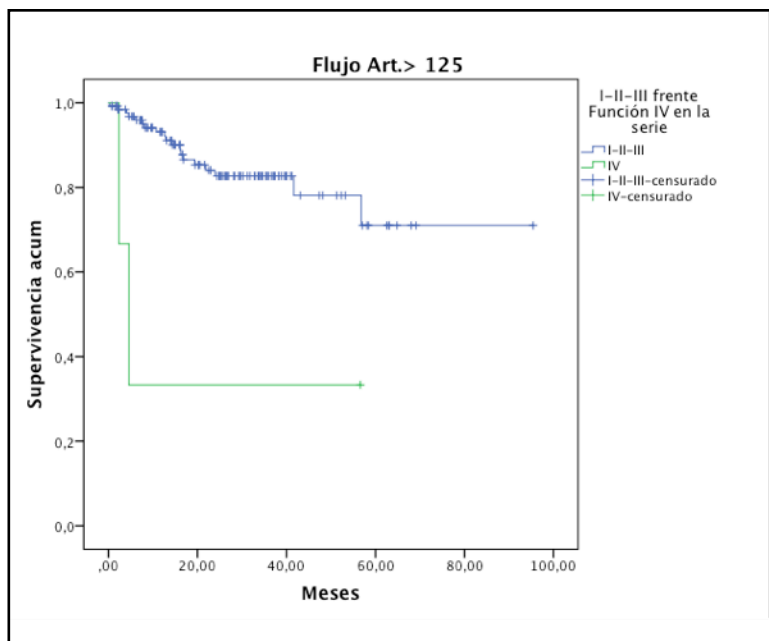


Figura 36.

Supervivencia del grupo con función I-II-III / IV y flujo arterial < 125 ml/min.

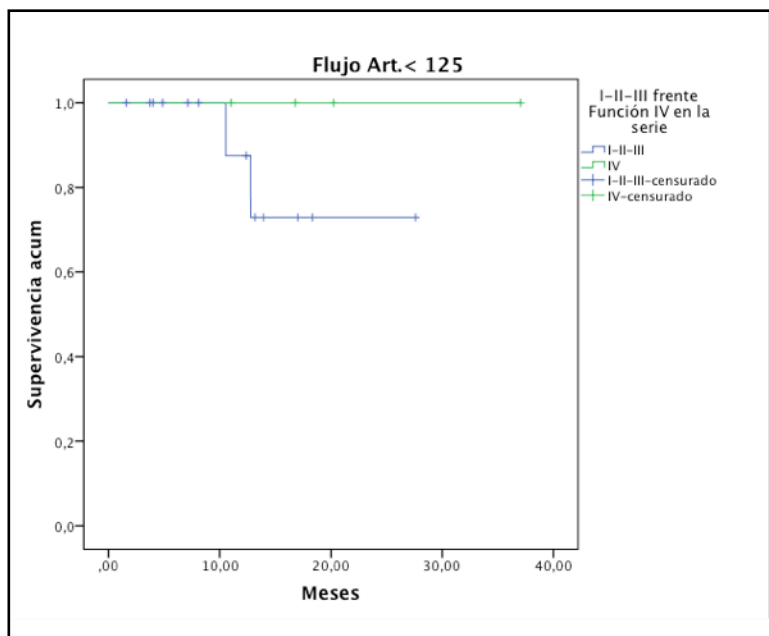


Figura 37.

Supervivencia con flujo portal dicotomizado en 1.400 ml/min.

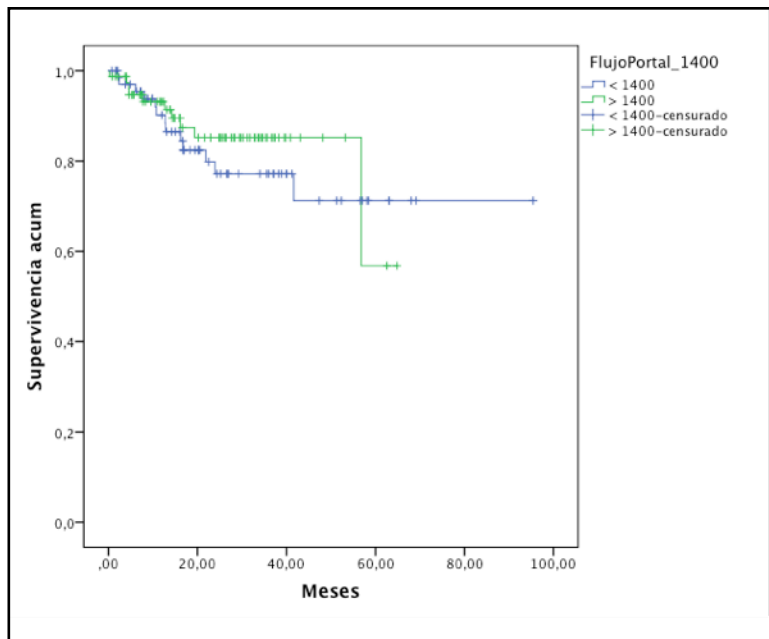


Figura 38.

Supervivencia a 30 días con flujo portal dicotomizado en 1.400 ml/min.

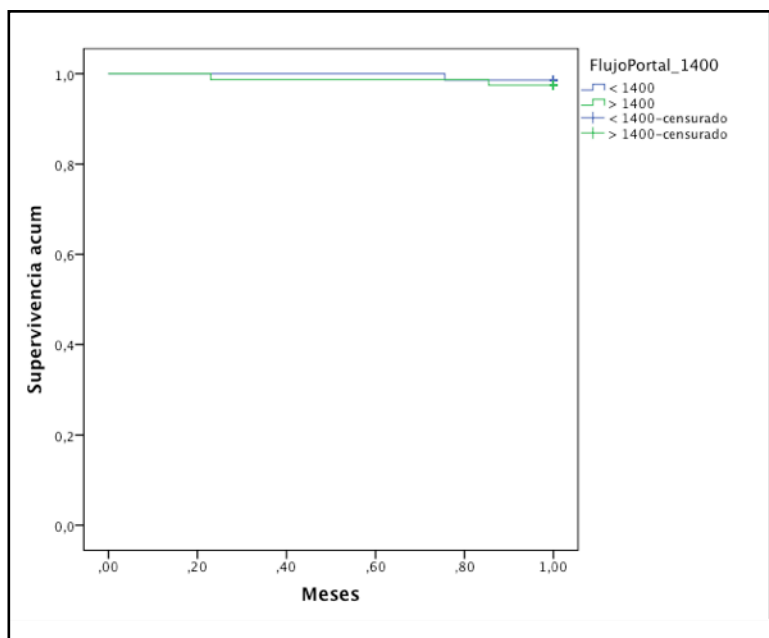


Figura 39.

Supervivencia en función grado I y flujo portal dicotomizado en 1.400 ml/min.

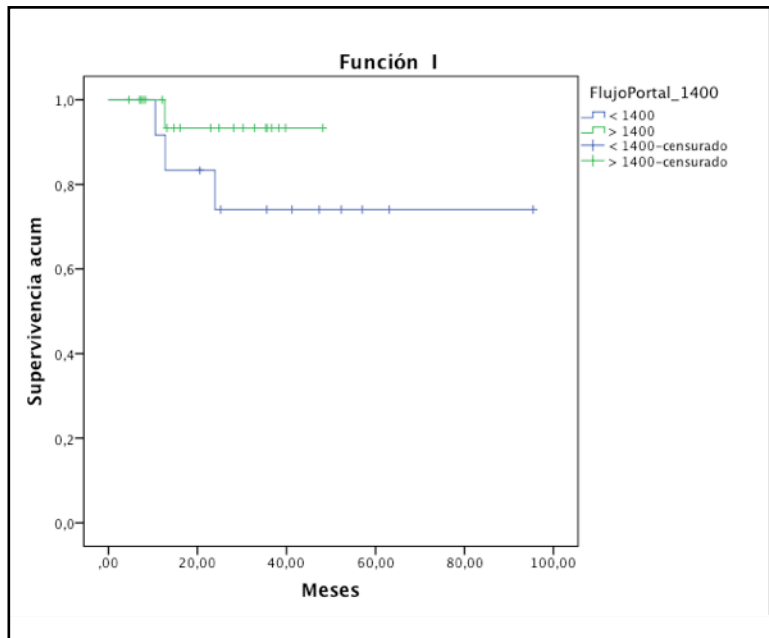


Figura 40.

Supervivencia en función grado II y flujo portal dicotomizado en 1.400 ml/min.

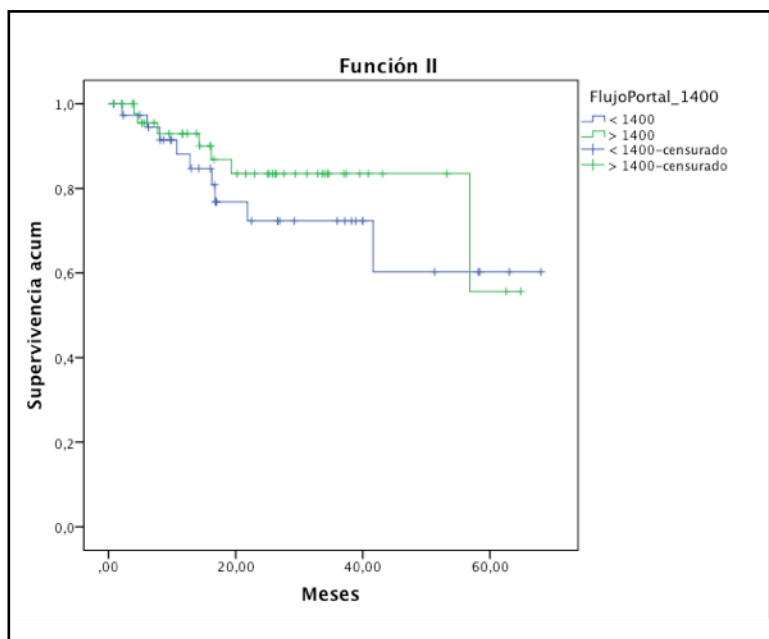


Figura 41.

Supervivencia en función grado III y flujo portal dicotomizado en 1.400 ml/min.

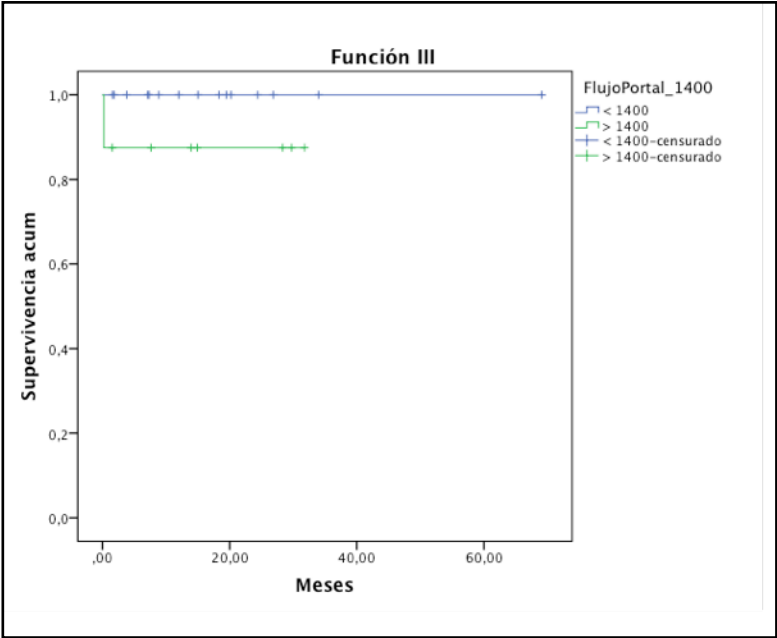


Figura 42.

Supervivencia en función grado IV y flujo portal dicotomizado en 1.400 ml/min.

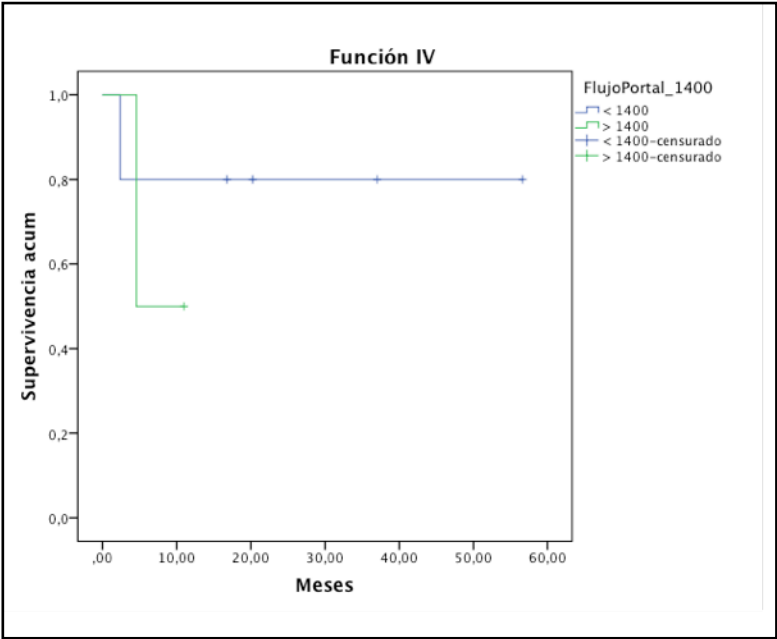


Figura 43.

Supervivencia del grupo con función I-II-III / IV y flujo portal > 1.400 ml/min.

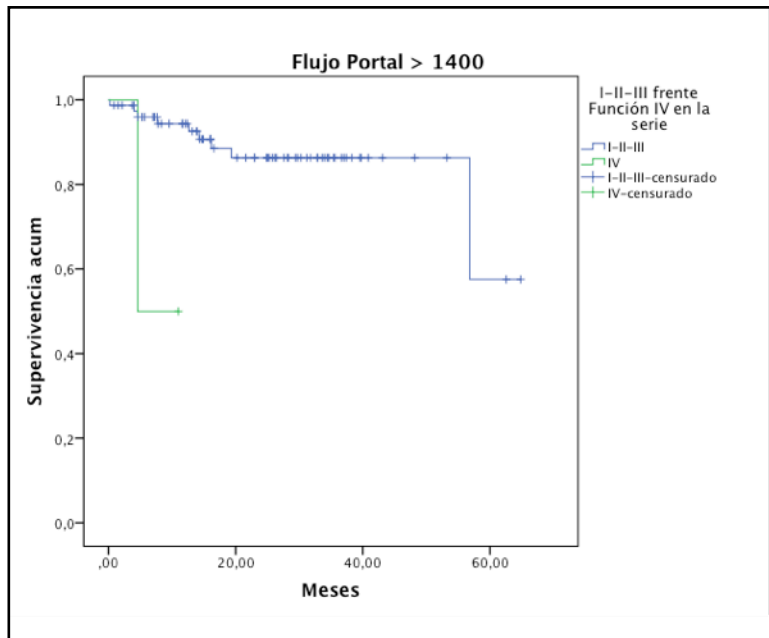


Figura 44.

Supervivencia del grupo con función I-II-III / IV y flujo portal < 1.400 ml/min.

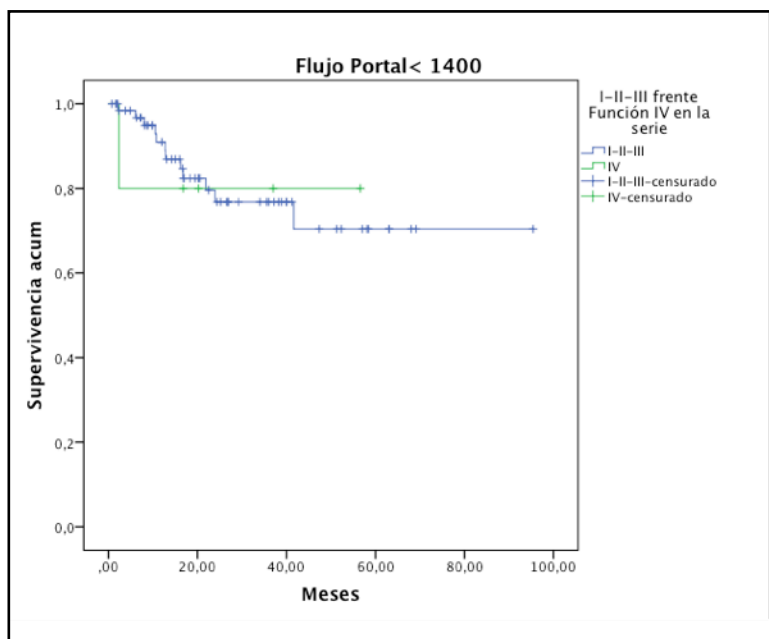


Figura 45.
Supervivencia con flujo portal dicotomizado en 1.200 ml/min.

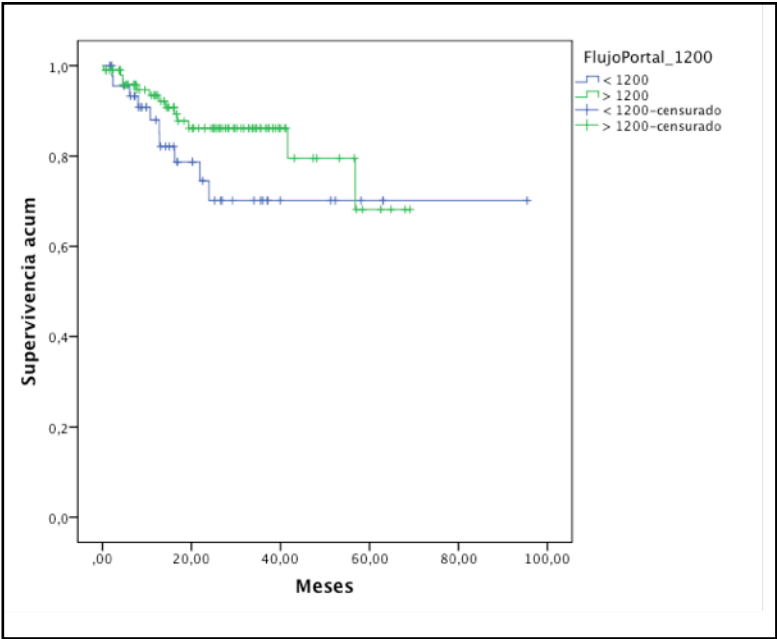


Figura 46.
Supervivencia a 30 días con flujo portal dicotomizado en 1.200 ml/min.

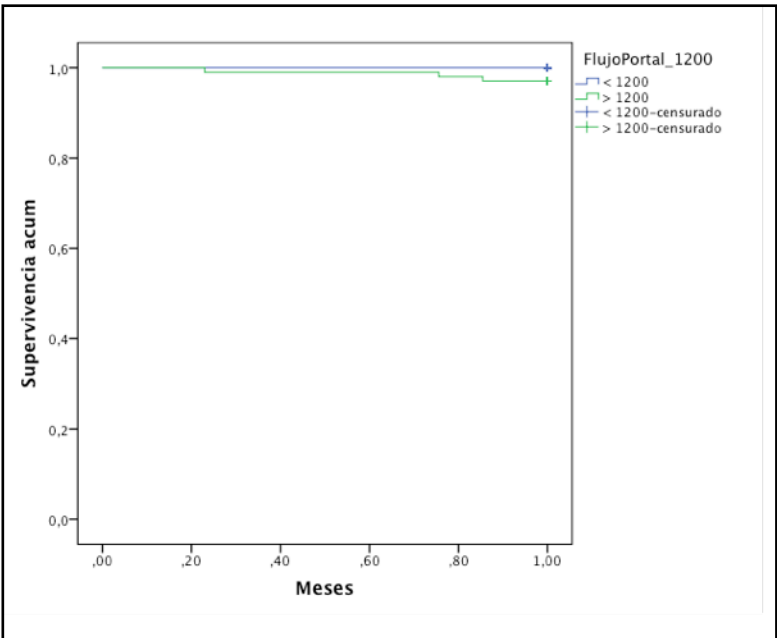


Figura 47.

Supervivencia en función grado I y flujo portal de 1.200 ml/min.

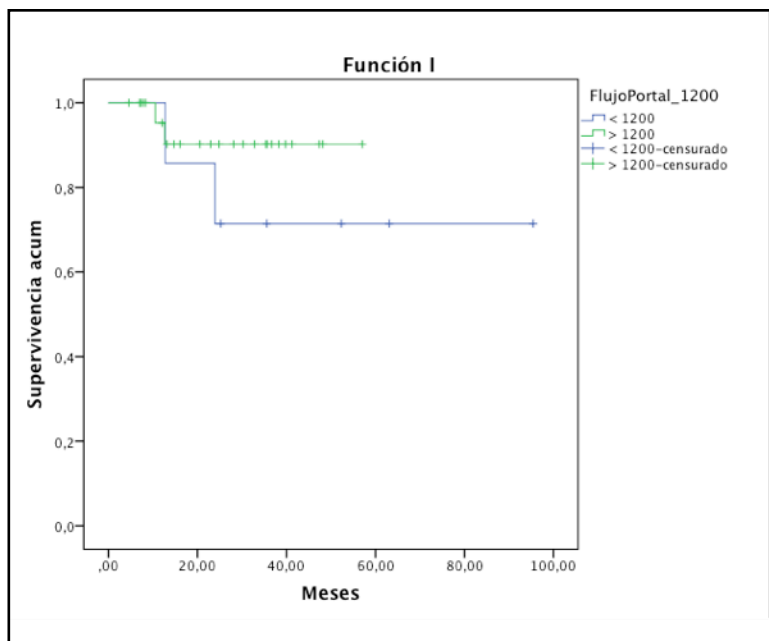


Figura 48.

Supervivencia en función grado II y flujo portal de 1.200 ml/min.

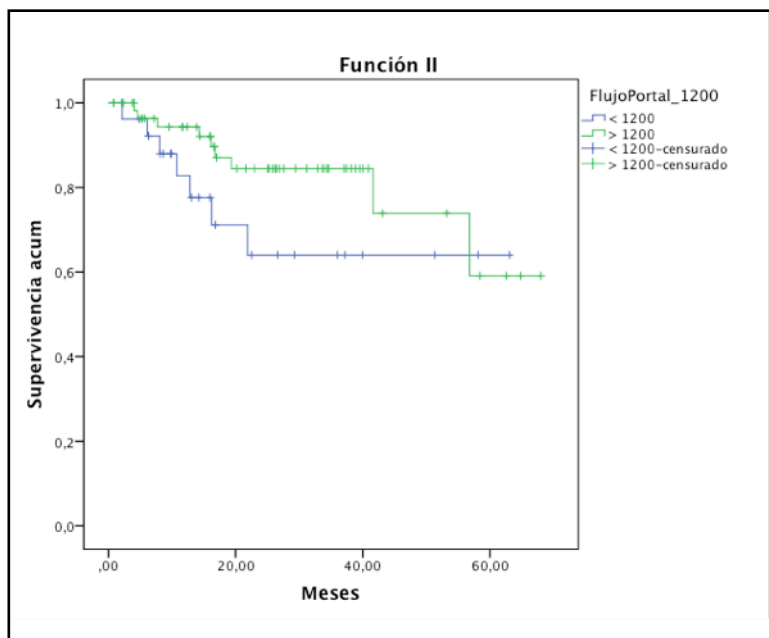


Figura 49.
Supervivencia en función grado III y flujo portal de 1.200 ml/min.

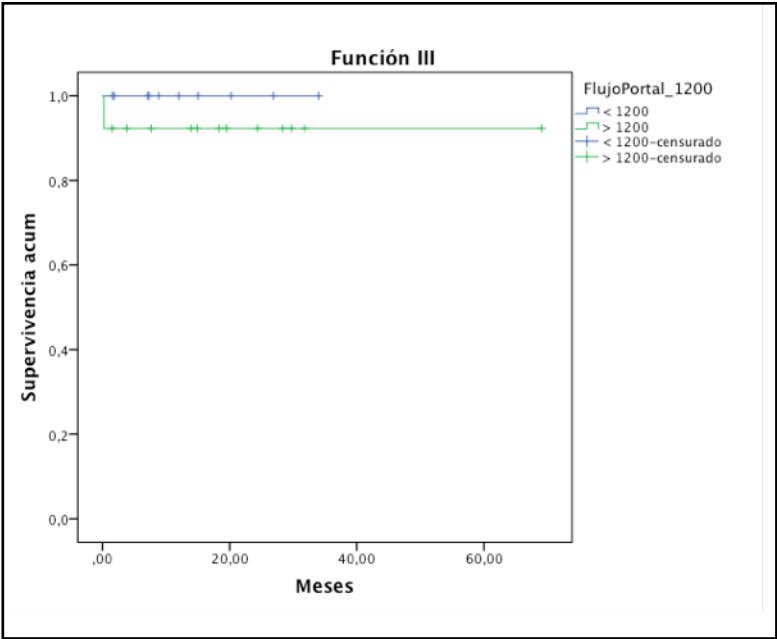


Figura 50.
Supervivencia en función grado IV y flujo portal de 1.200 ml/min.

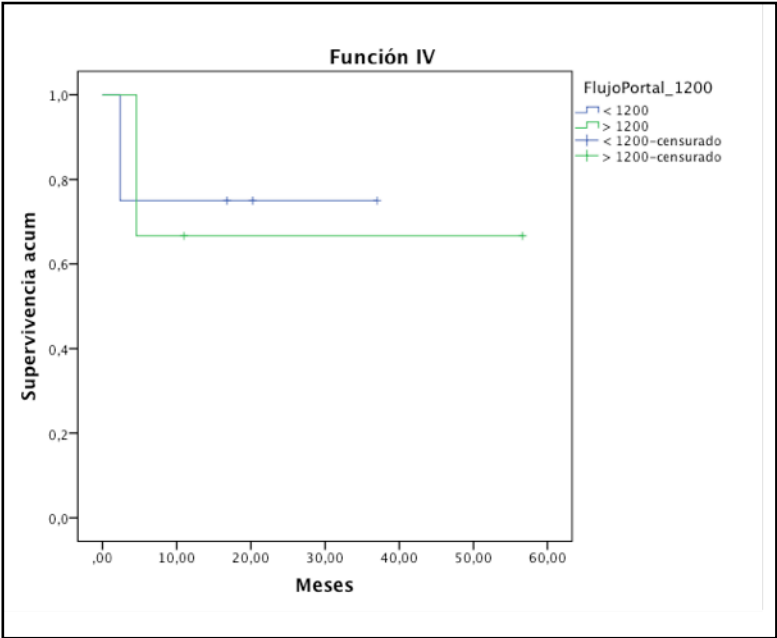


Figura 51.

Supervivencia del grupo con función I-II-III / IV y flujo portal > 1.200 ml/min.

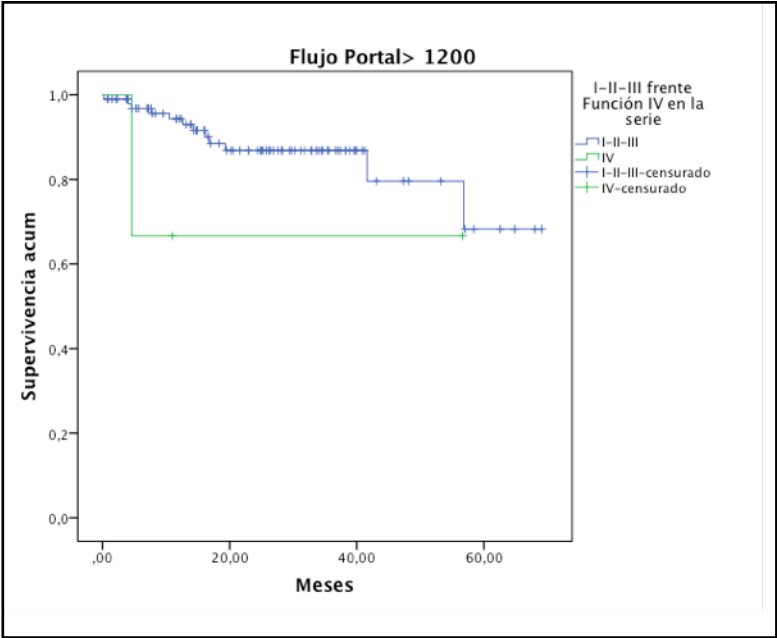


Figura 52.

Supervivencia del grupo con función I-II-III / IV y flujo portal < 1.200 ml/min.

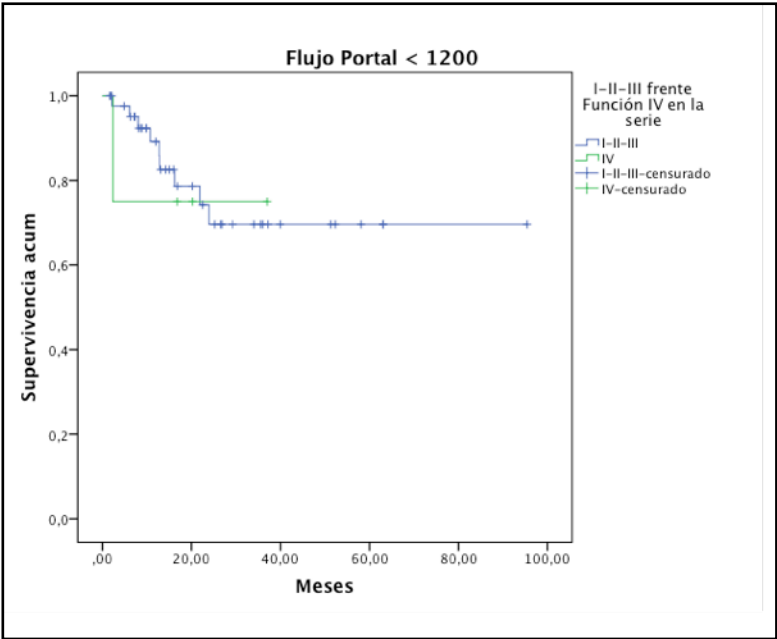


Figura 53.

Supervivencia con flujo hepático total dicotomizado en 1.450 ml/min.

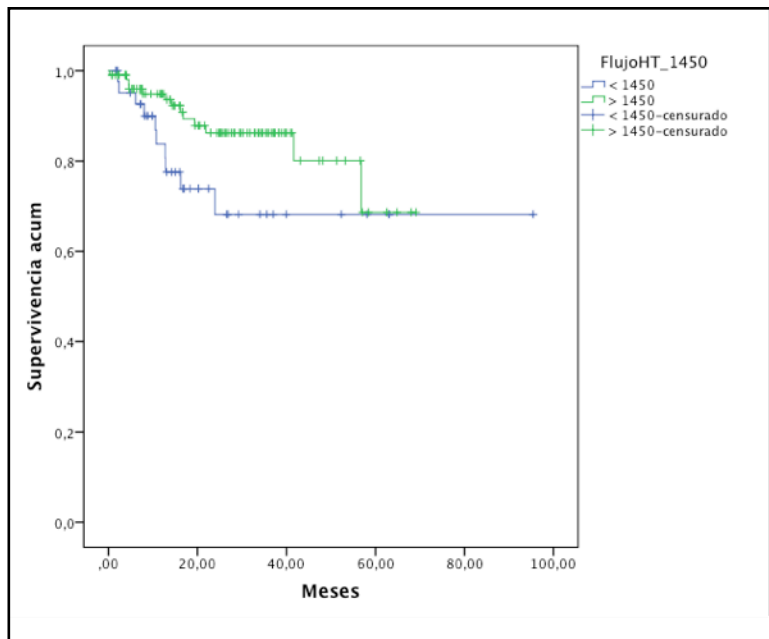


Figura 54.

Supervivencia a 30 días con flujo hepático total dicotomizado en 1.450 ml/min.

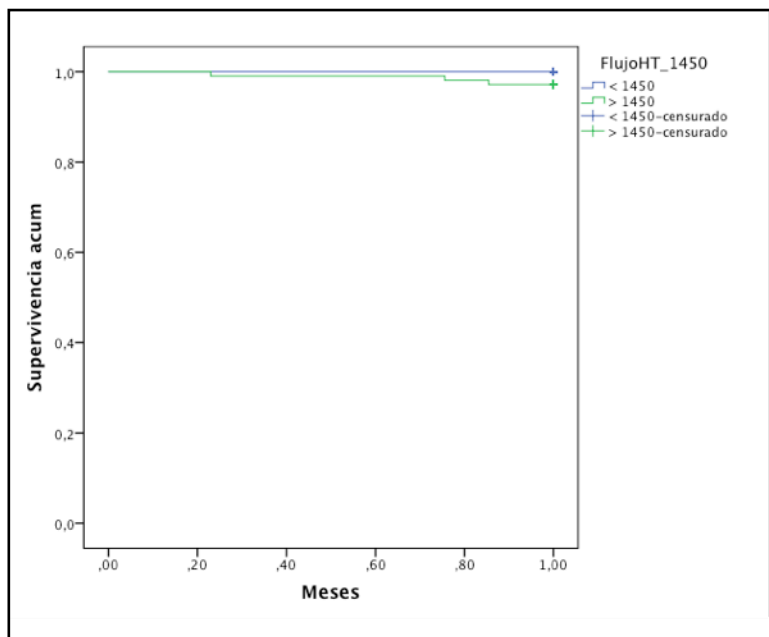


Figura 55.

Supervivencia en función grado I y flujo hepático total de 1.450 ml/min.

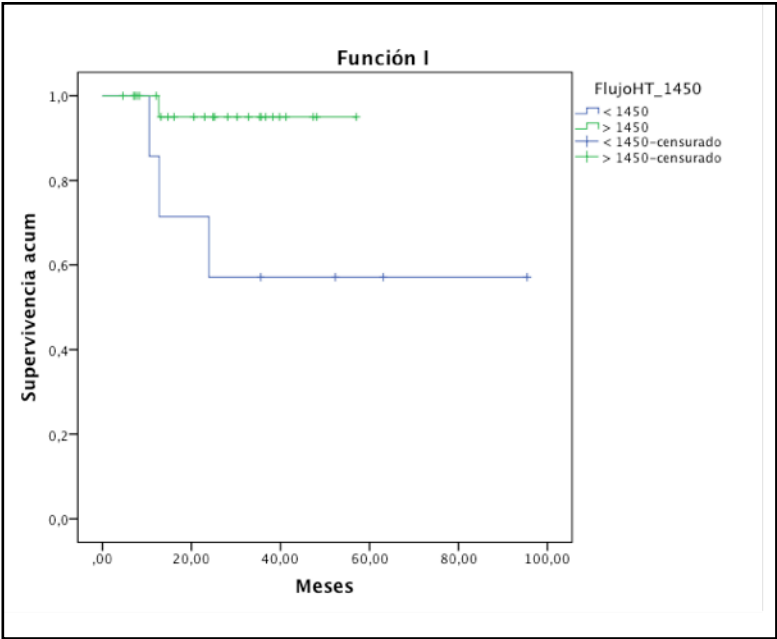


Figura 56.

Supervivencia en función grado II y flujo hepático total de 1.450 ml/min.

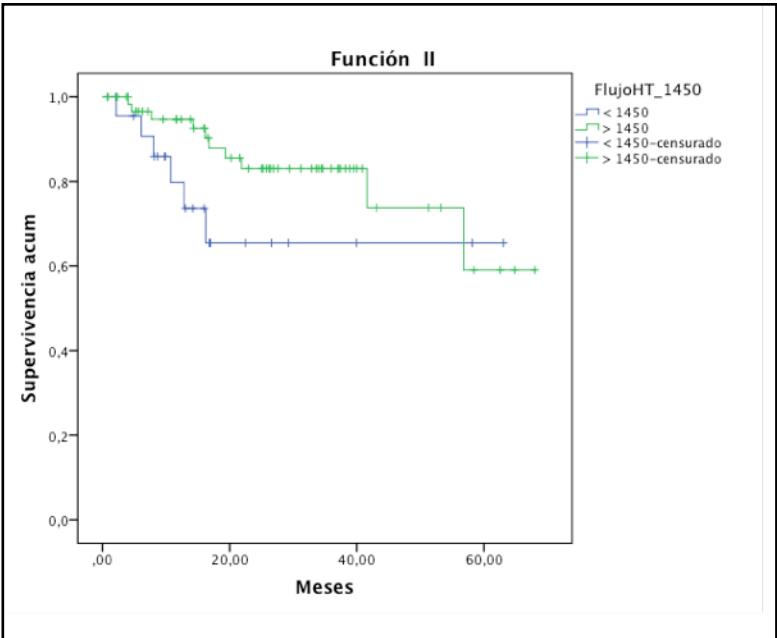


Figura 57.
Supervivencia en función grado III y flujo hepático total de 1.450 ml/min.

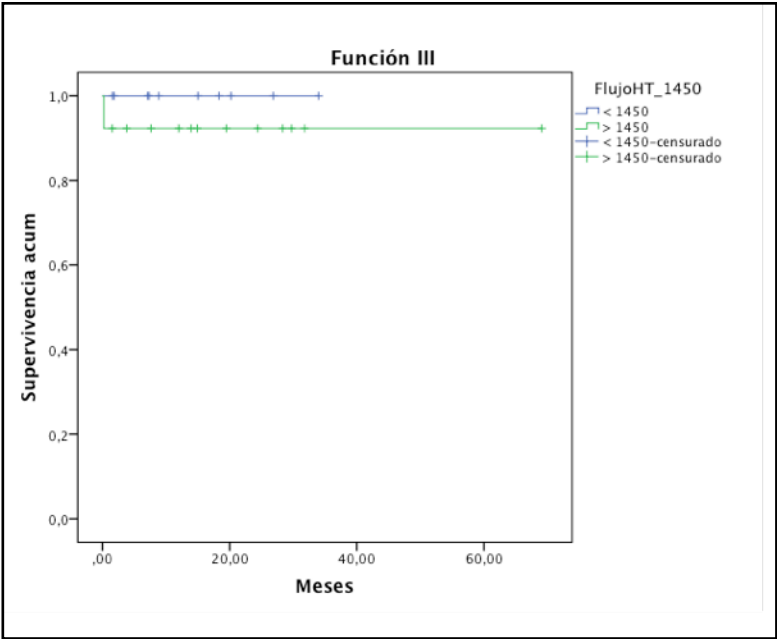


Figura 58.
Supervivencia en función grado IV y flujo hepático total de 1.450 ml/min.

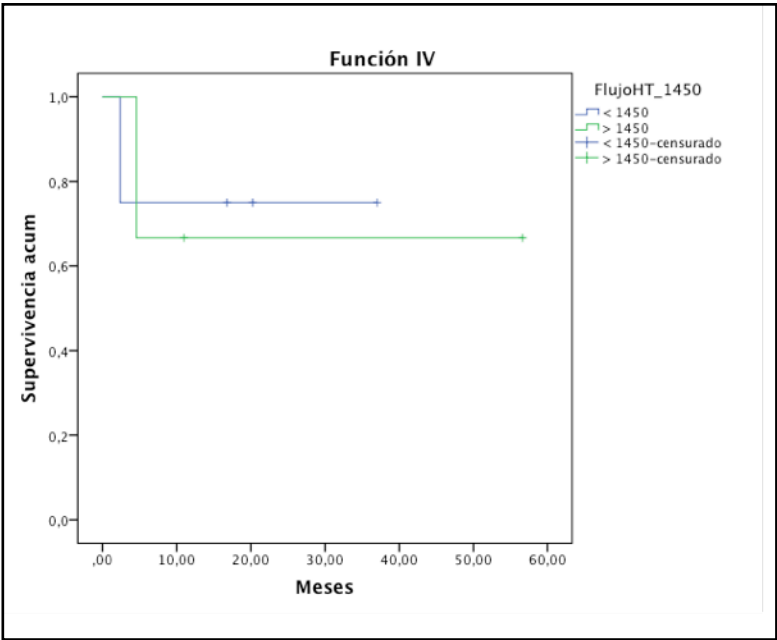


Figura 59.

Supervivencia del grupo con función I-II-III / IV y flujo hepático total > 1.450 ml/min.

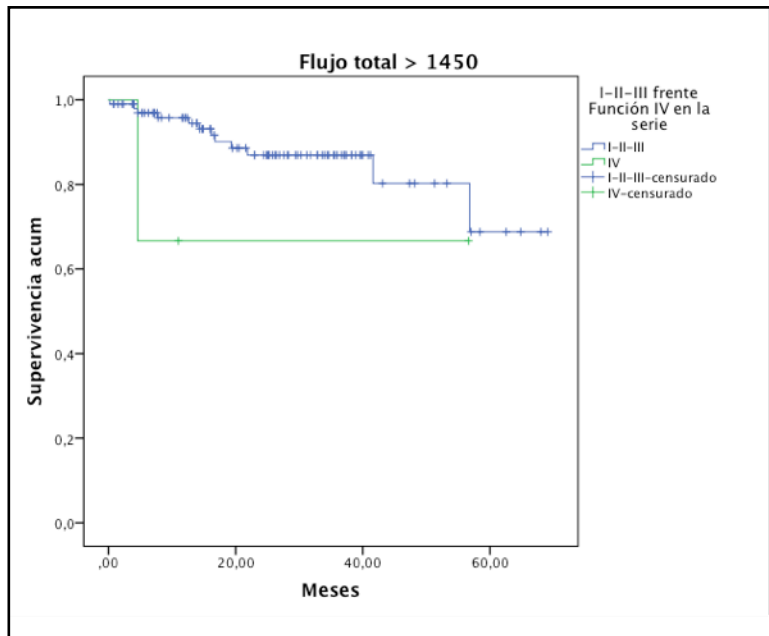


Figura 60.

Supervivencia del grupo con función I-II-III / IV y flujo hepático total < 1.450 ml/min.

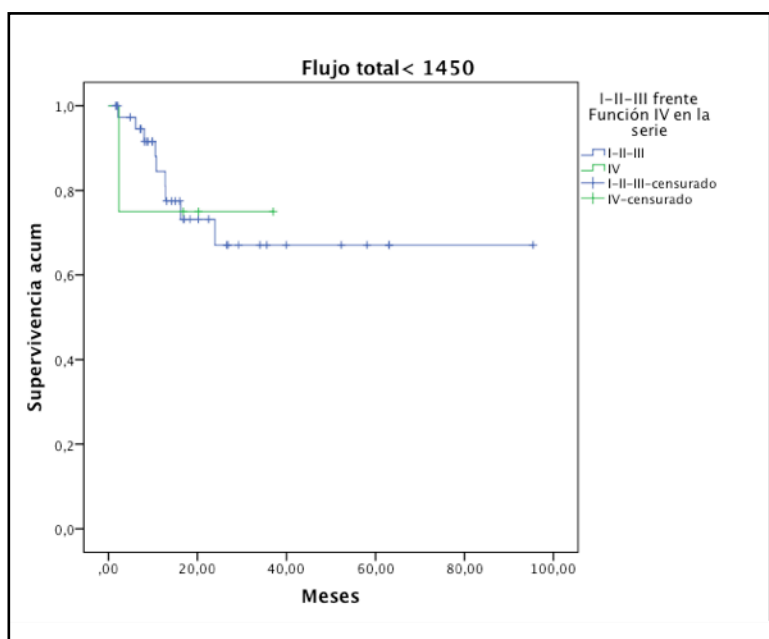


Figura 61.

Supervivencia con ICG-PDR60 > 10,8 %/min y flujo arterial de 180 ml/min.

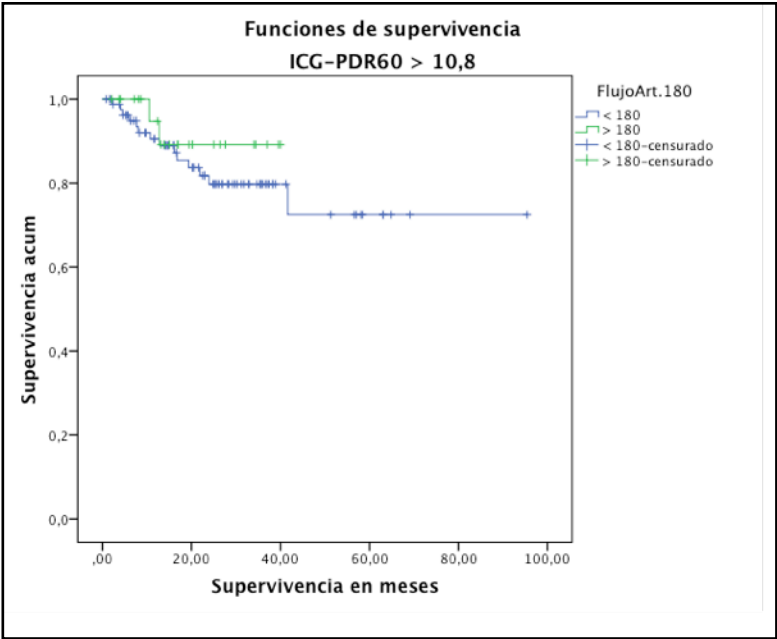


Figura 62.

Supervivencia con ICG-PDR60 < 10,8 %/min y flujo arterial de 180 ml/min.

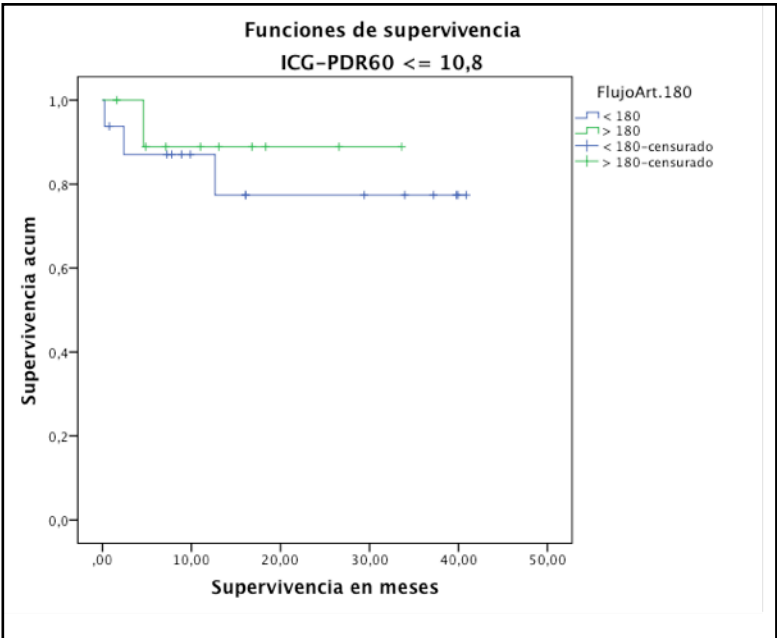


Figura 63.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDR60 > 10,8 y flujo arterial de 180 ml/min.

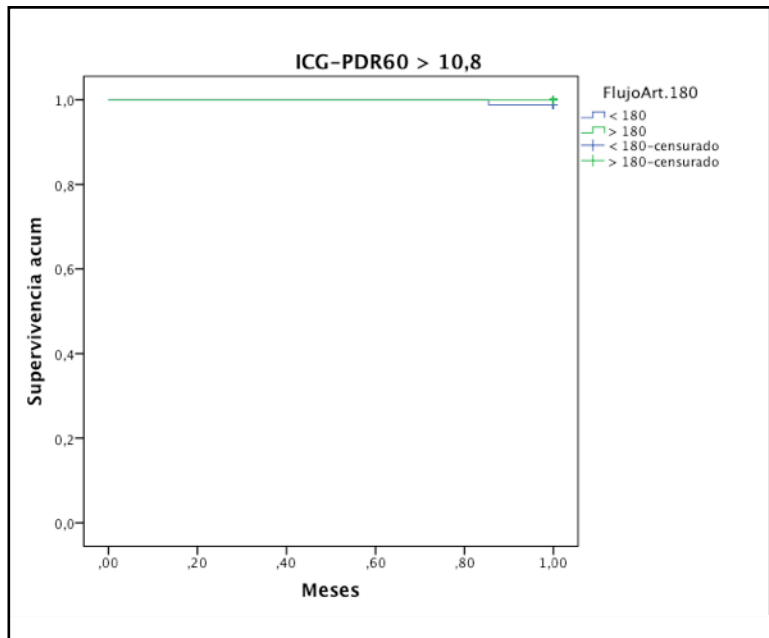


Figura 64.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDR60 < 10,8 y flujo arterial de 180 ml/min.

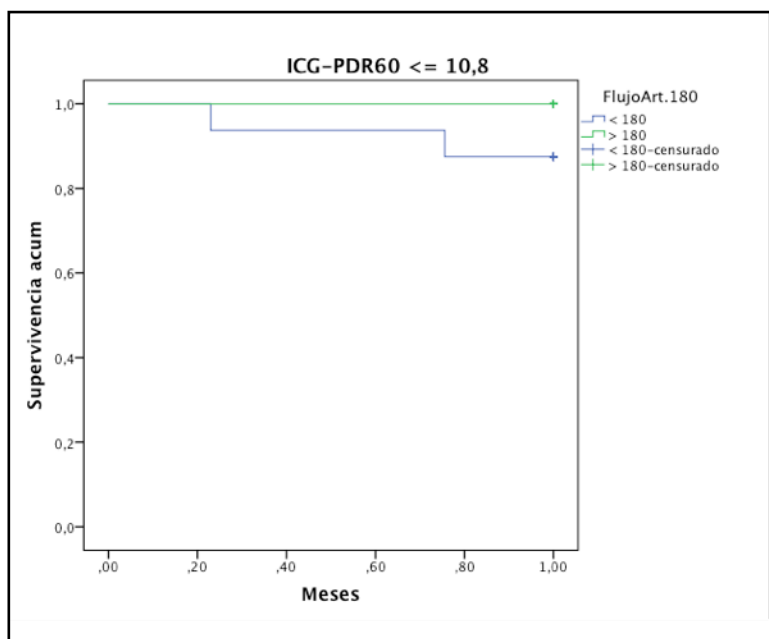


Figura 65.

Supervivencia con ICG-PDR60 > 10,8 %/min. y flujo arterial de 125 ml/min.

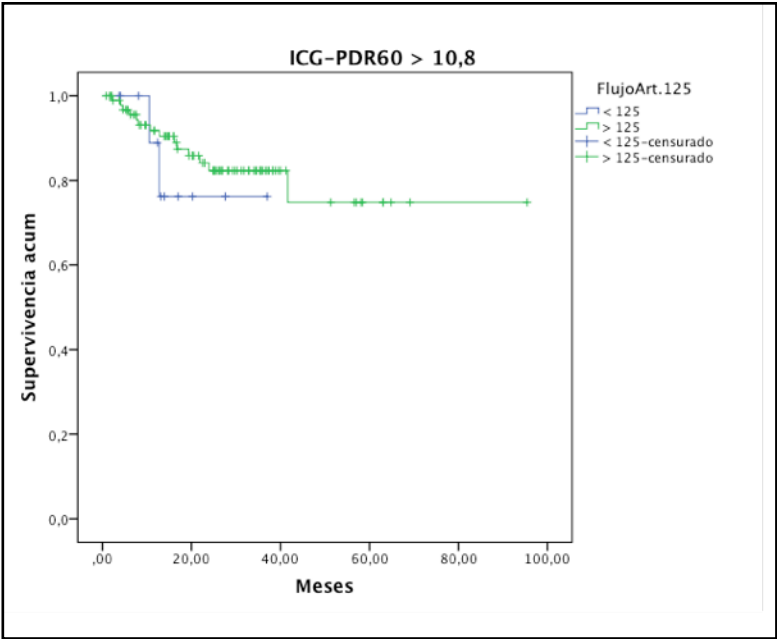


Figura 66.

Supervivencia con ICG-PDR60 < 10,8 %/min. y flujo arterial de 125 ml/min.

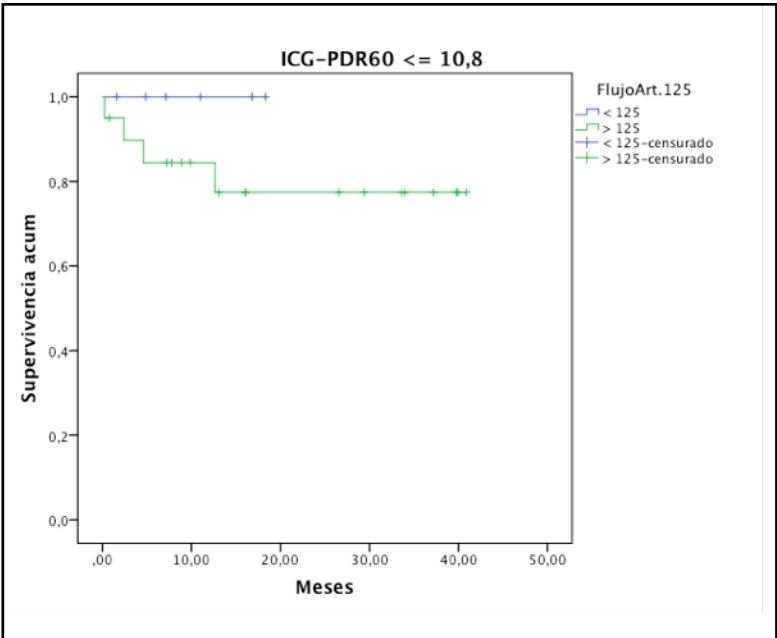


Figura 67.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDR60 > 10,8 %/min. y flujo arterial de 125 ml/min.

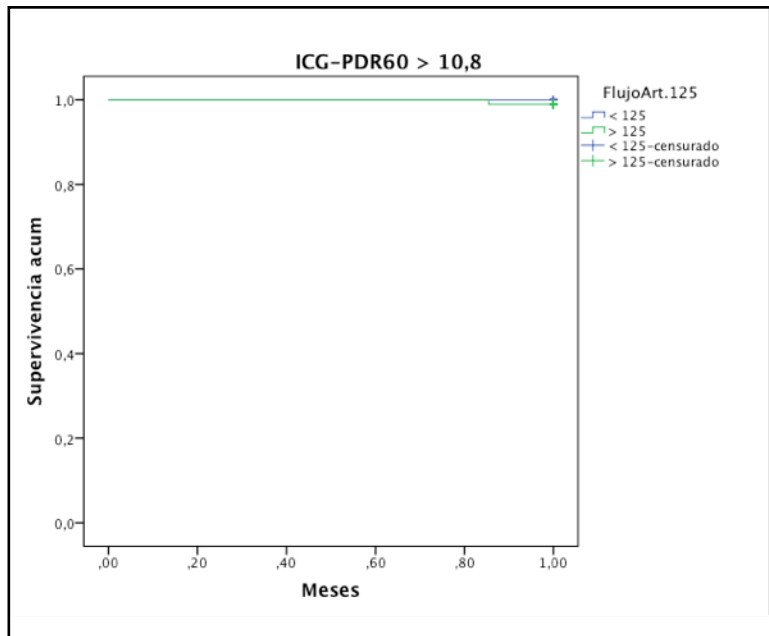


Figura 68.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDR60 < 10,8 %/min. y flujo arterial de 125 ml/min.

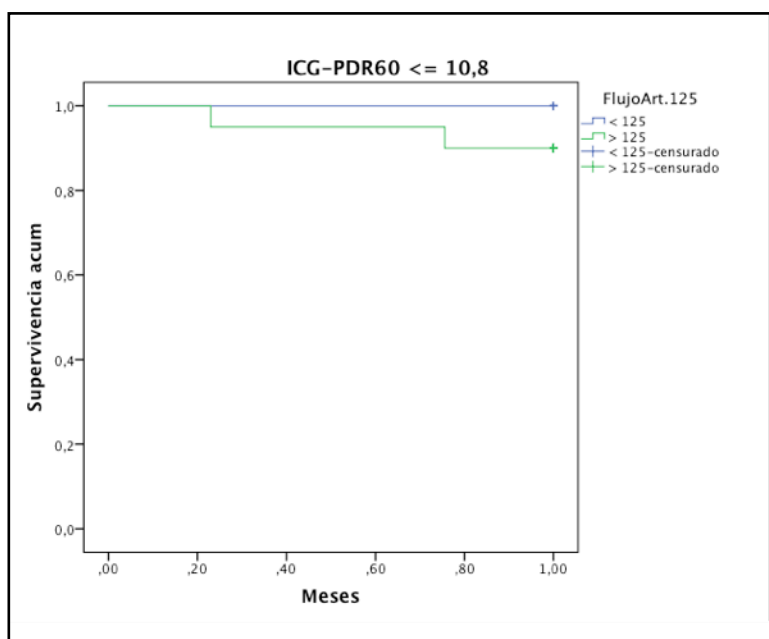


Figura 69.

Supervivencia con ICG-PDR60 > 10,8 %/min. y flujo portal de 1.400 ml/min.

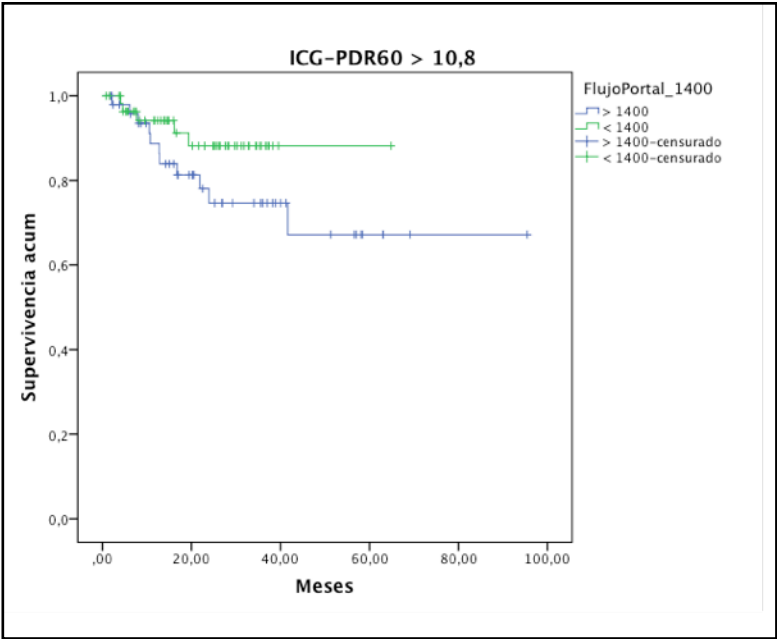


Figura 70.

Supervivencia con ICG-PDR60 < 10,8 %/min. y flujo portal de 1.400 ml/min.

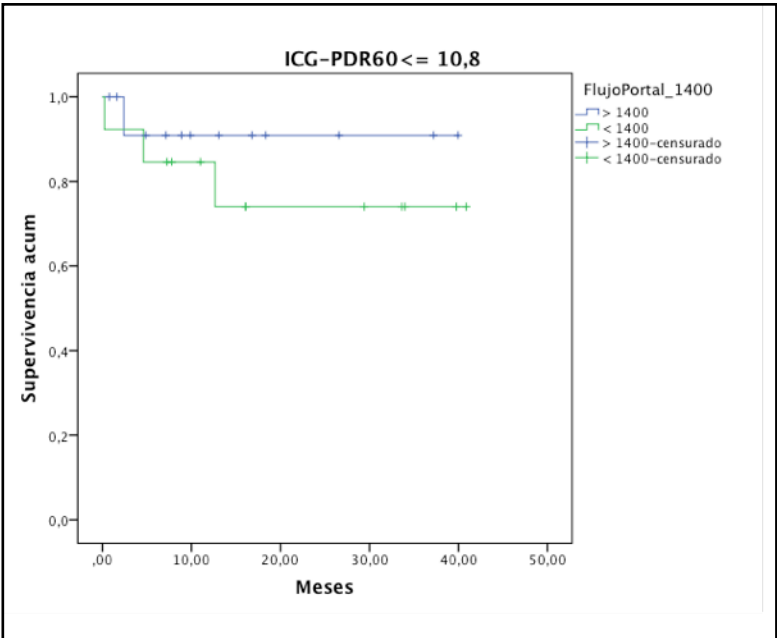


Figura 71.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDR60 > 10,8 %/min. y flujo portal de 1.400 ml/min.

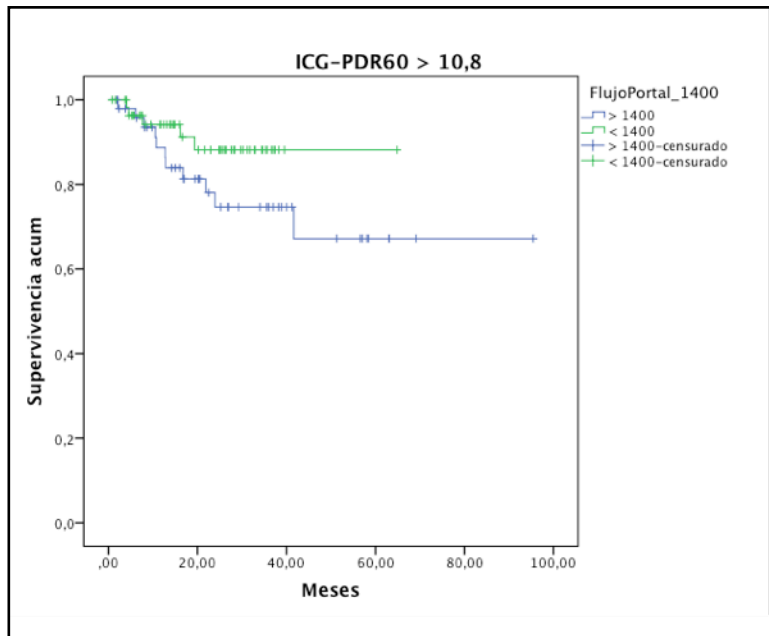


Figura 72.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDR60 < 10,8 %/min. y flujo portal de 1.400 ml/min.

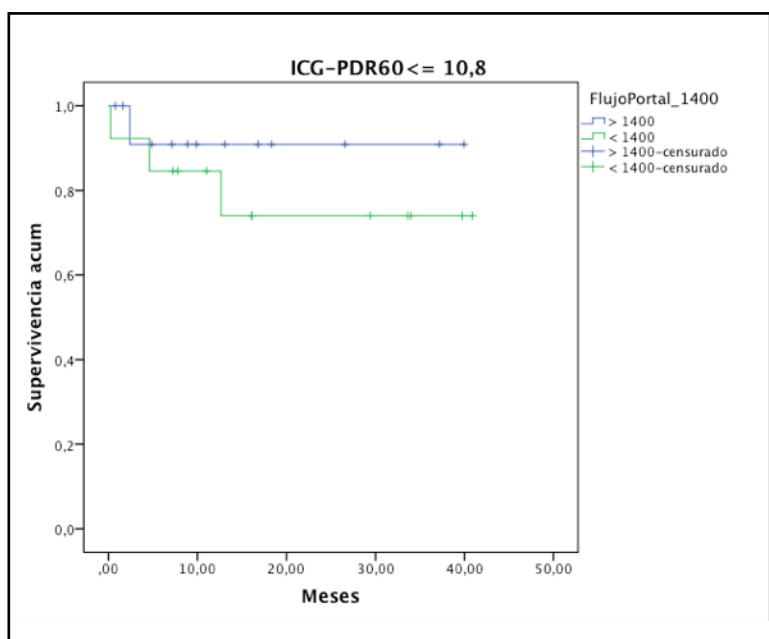


Figura 73.

Supervivencia con ICG-PDR60 >10,8 %/min. y flujo portal de 1.200 ml/min.

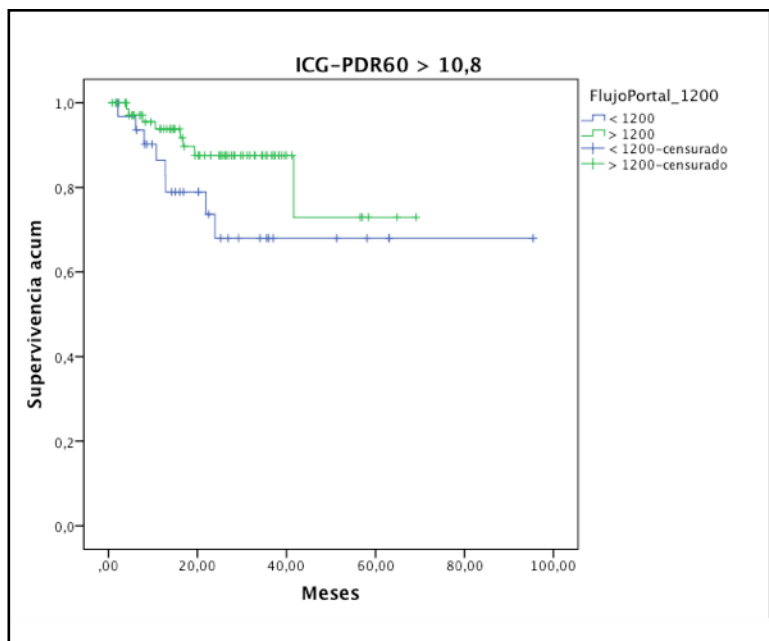


Figura 74.

Supervivencia con ICG-PDR60 < 10,8 %/min. y flujo portal de 1.200 ml/min.

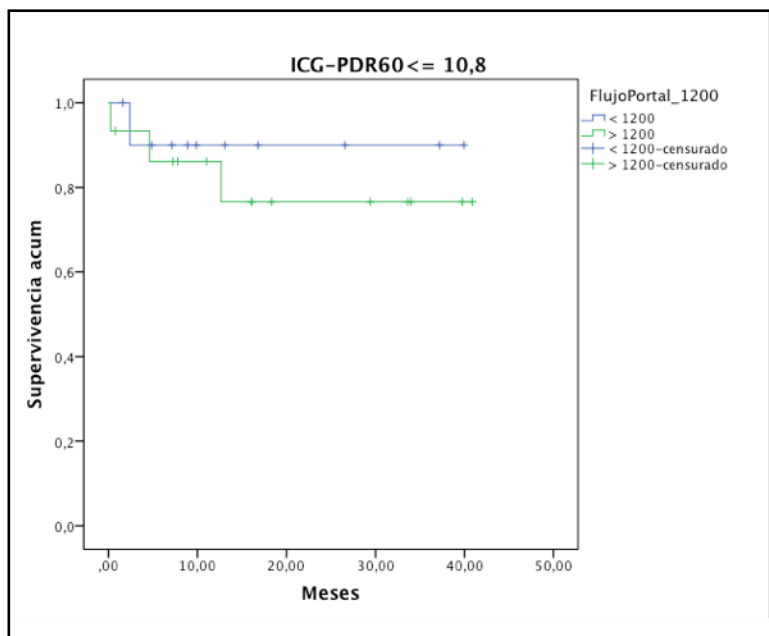


Figura 75.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDR60 >10,8 %/min. y flujo portal de 1.200 ml/min.

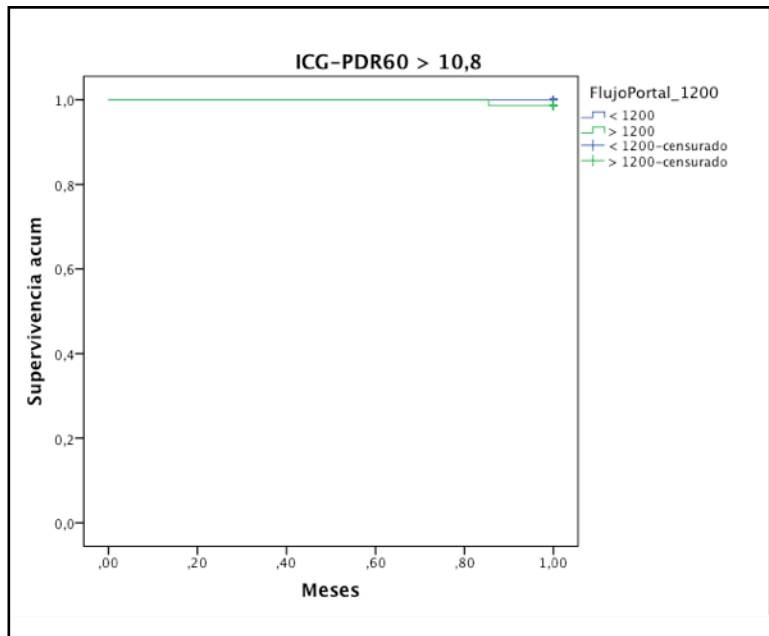


Figura 76.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDR60 < 10,8 %/min. y flujo portal de 1.200 ml/min.

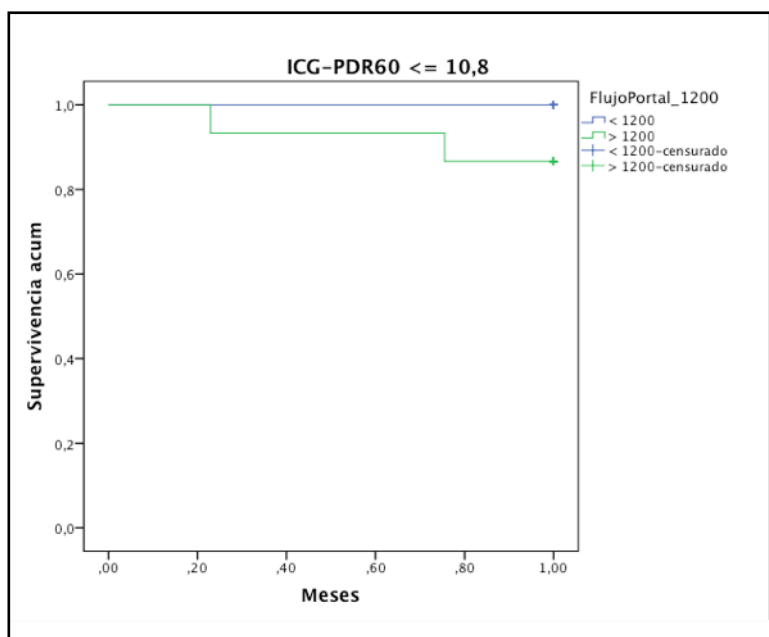


Figura 77.

Supervivencia con ICG-PDR60 > 10,8 %min. y flujo hepático total de 1.450 ml/min.

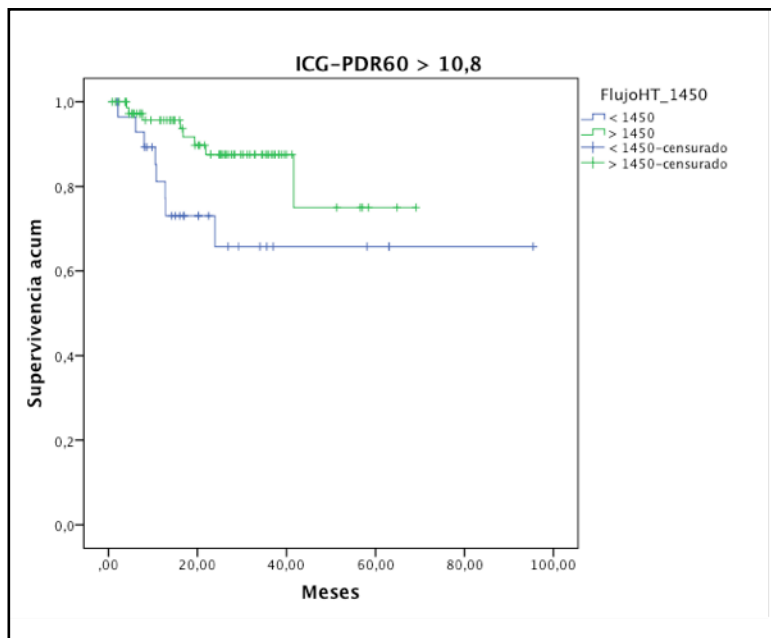


Figura 78.

Supervivencia con ICG-PDR60 < 10,8 %min. y flujo hepático total de 1.450 ml/min.

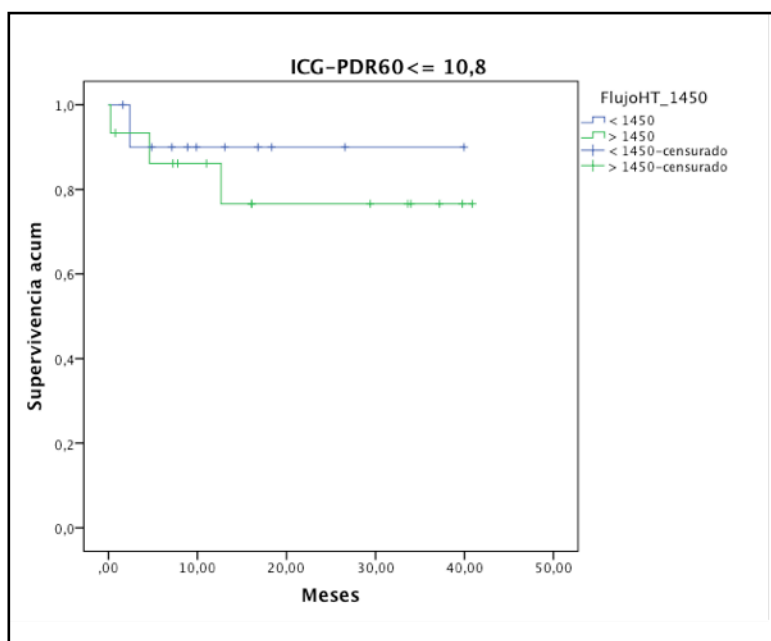


Figura 79.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDR60 > 10,8 %min. y flujo hepático total de 1.450 ml/min.

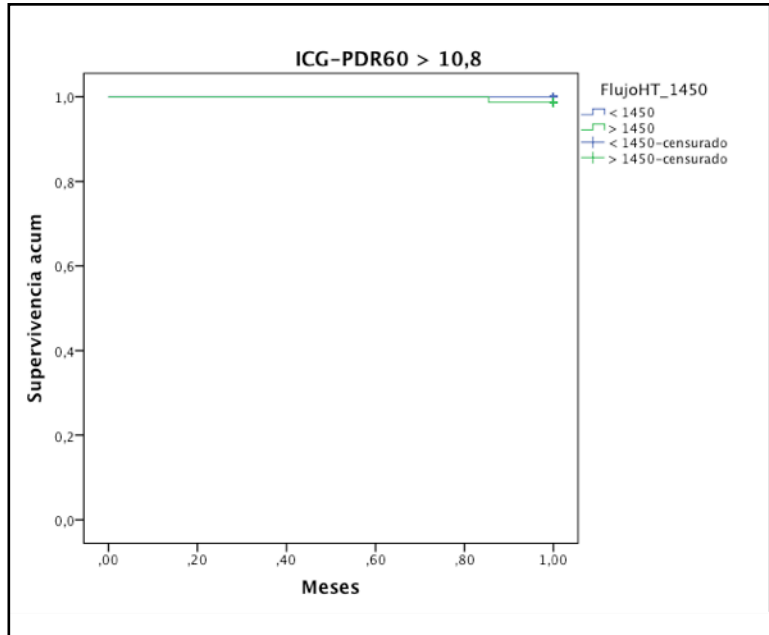


Figura 80.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDR60 < 10,8 %min. y flujo hepático total de 1.450 ml/min.

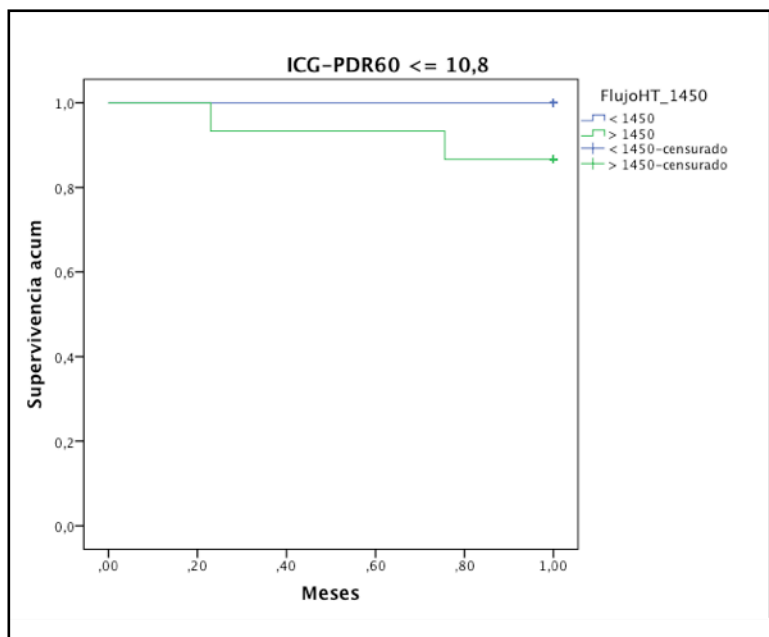


Figura 81.

Supervivencia con ICG-PDRdía1 > 10 %/min. y flujo arterial de 180 ml/min.

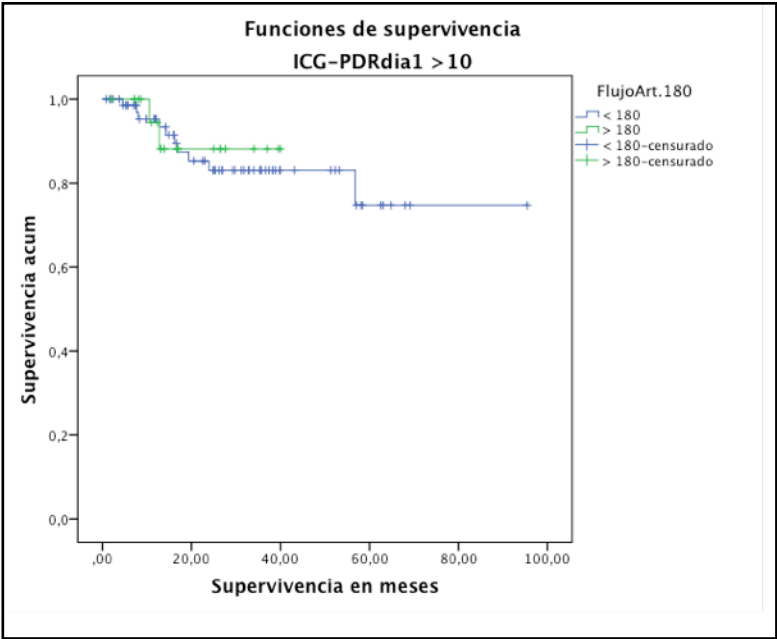


Figura 82.

Supervivencia con ICG-PDRdía1 < 10 %/min. y flujo arterial de 180 ml/min.

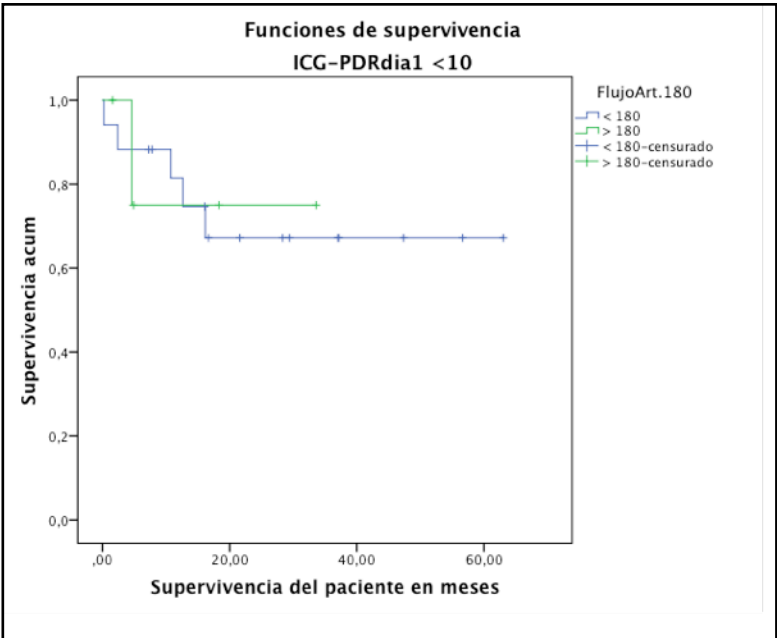


Figura 83.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDRdía1 > 10 %/min. y flujo arterial de 180 ml/min.

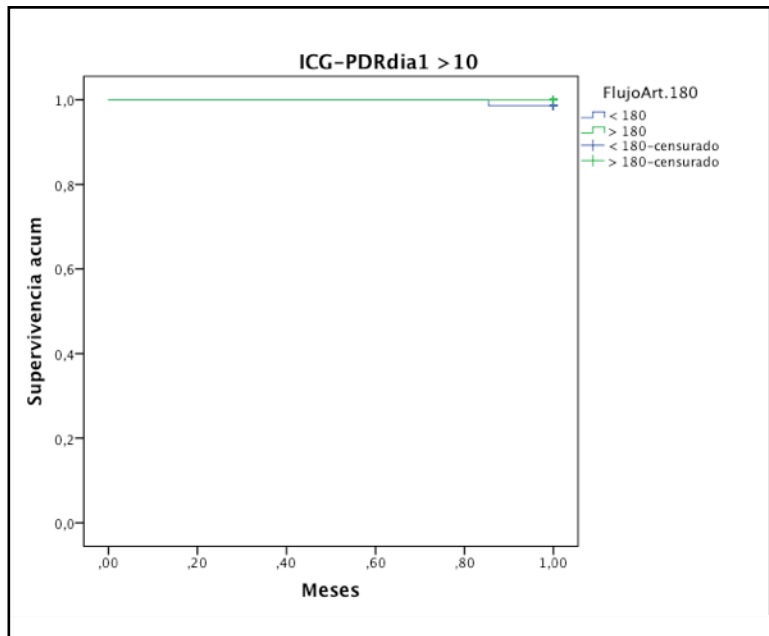


Figura 84.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDRdía1 < 10 %/min. y flujo arterial de 180 ml/min.

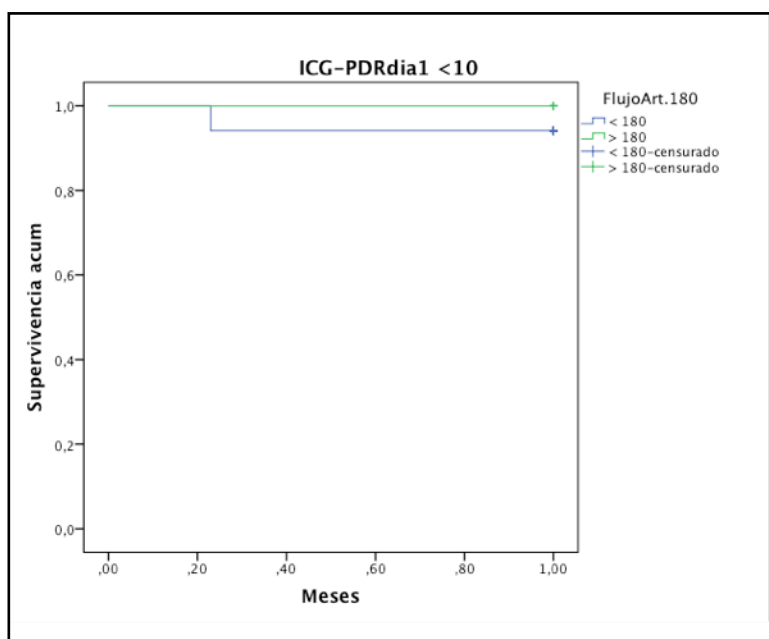


Figura 85.

Supervivencia con ICG-PDR_{día1} > 10 %/min. y flujo arterial de 125 ml/min.

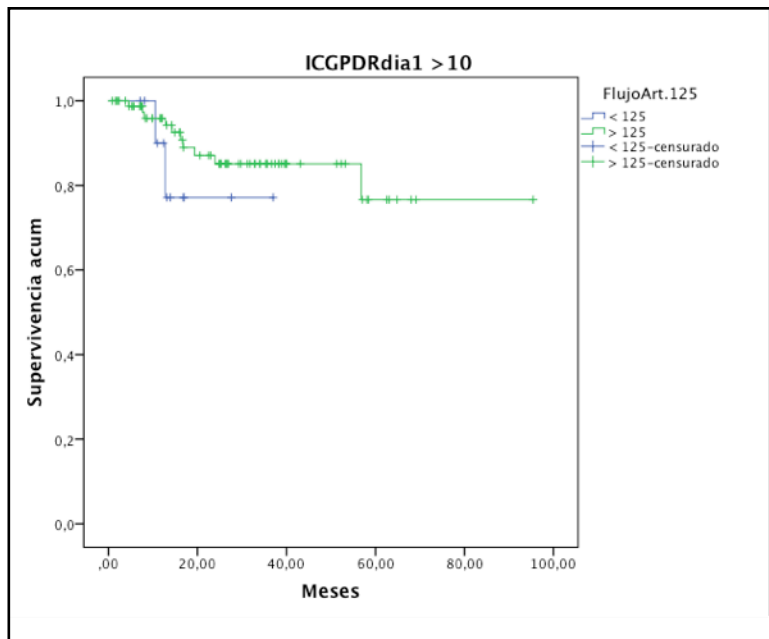


Figura 86.

Supervivencia con ICG-PDR_{día1} < 10 %/min. y flujo arterial de 125 ml/min.

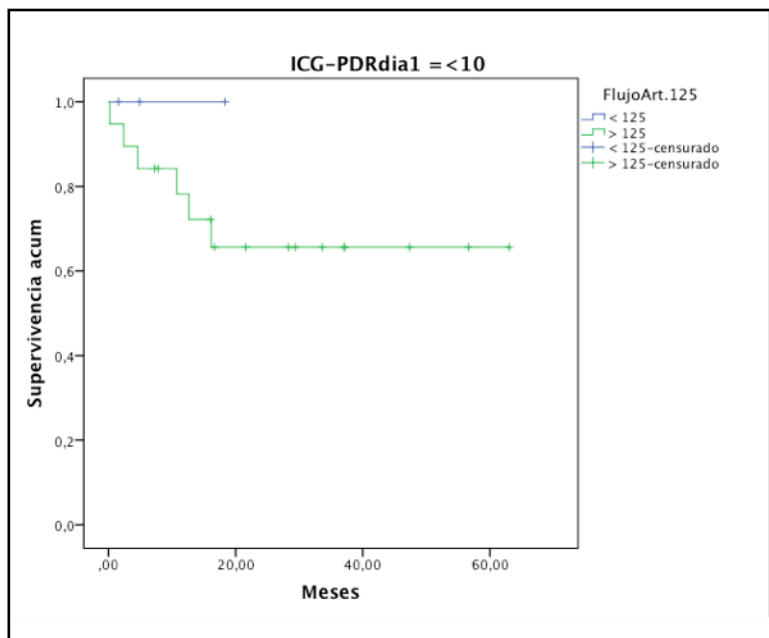


Figura 87.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDR_{día1} > 10 %/min. y flujo arterial de 125 ml/min.

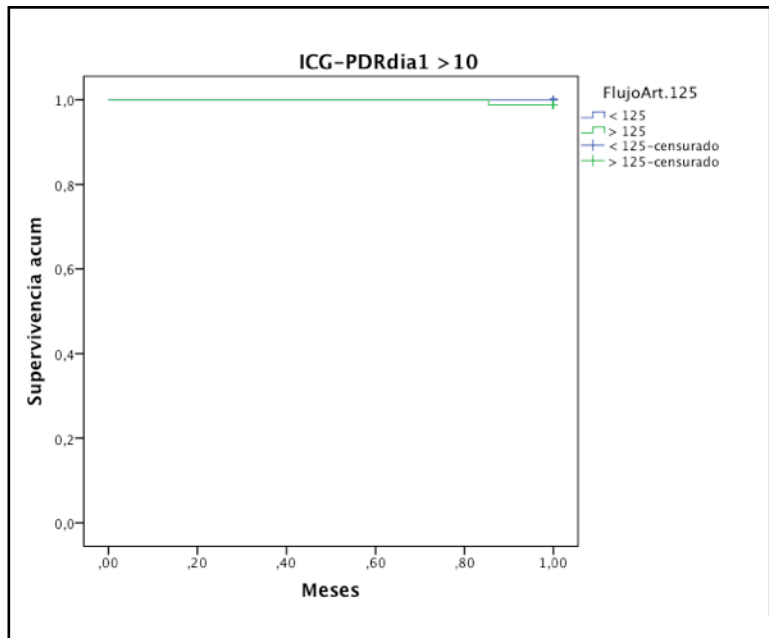


Figura 88.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDR_{día1} < 10 %/min. y flujo arterial de 125 ml/min.

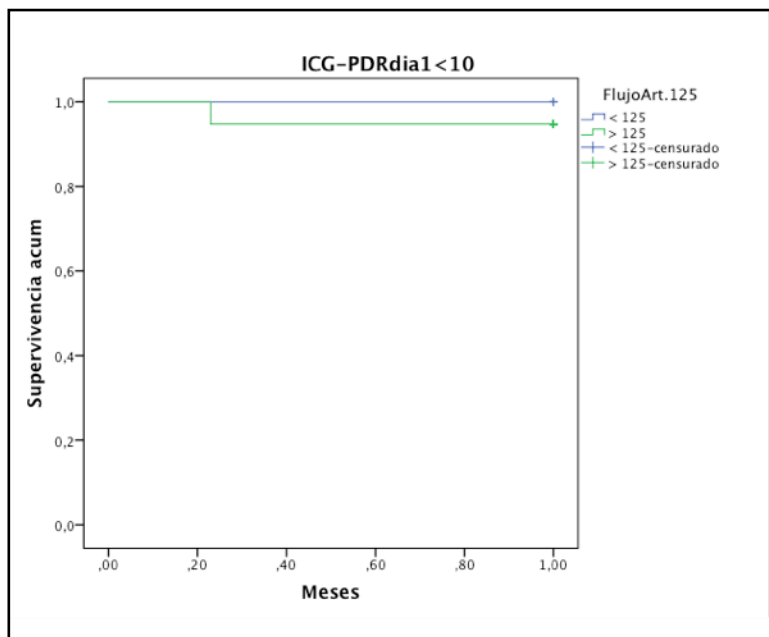


Figura 89.

Supervivencia con ICG-PDR_{día1} > 10 %/min.y flujo portal de 1.400 ml/min.

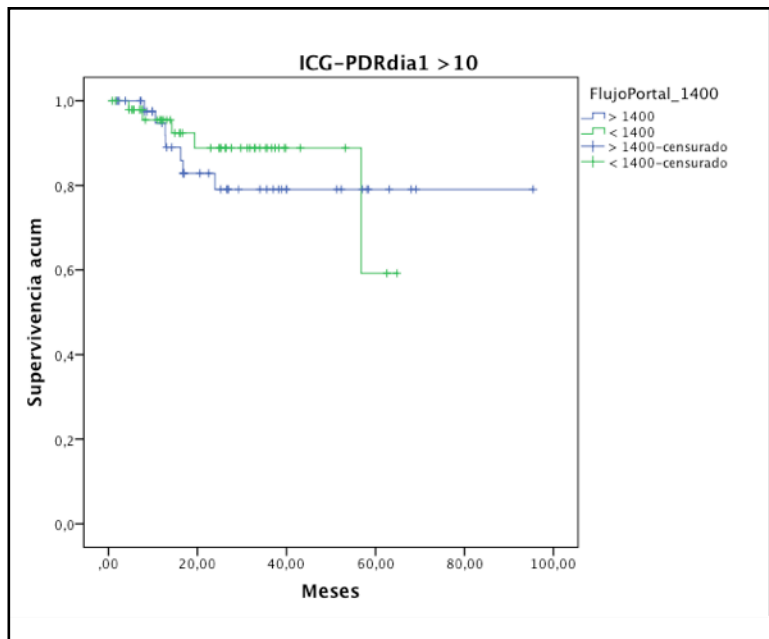


Figura 90.

Supervivencia con ICG-PDR_{día1} < 10 %/min.y flujo portal de 1.400 ml/min.

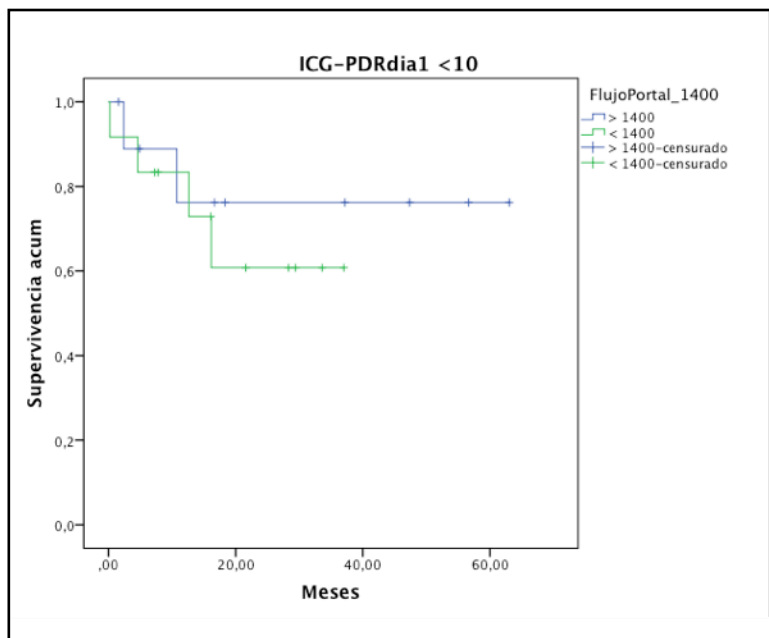


Figura 91.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDRdía1 > 10 %/min.y flujo portal de 1.400 ml/min.

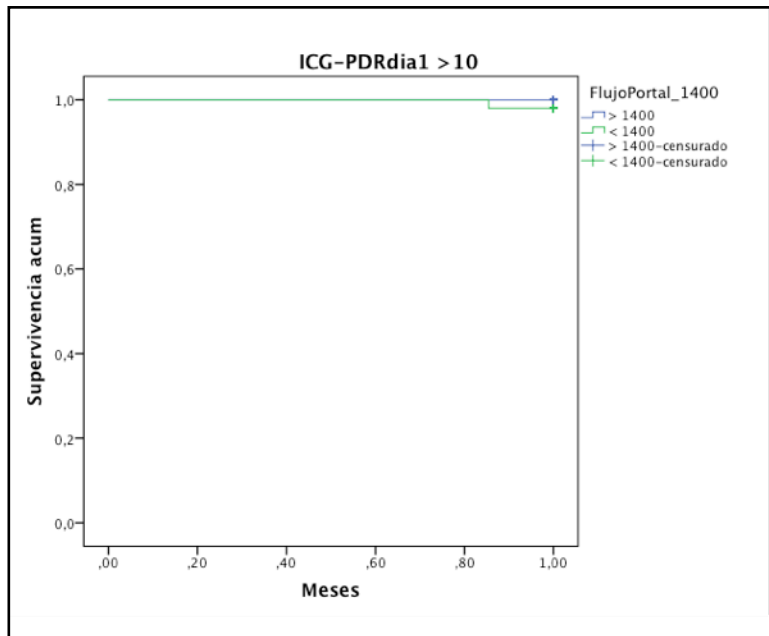


Figura 92.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDRdía1 < 10 %/min. y flujo portal de 1.400 ml/min.

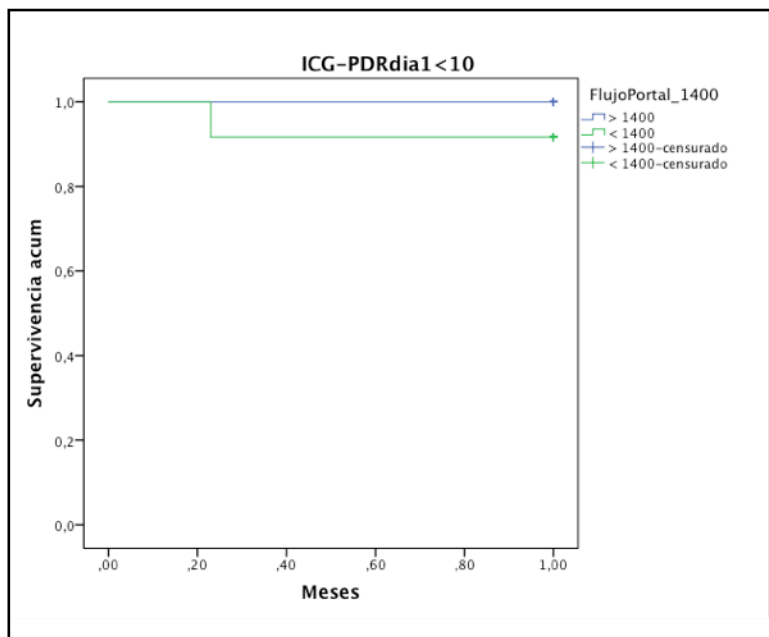


Figura 93.

Supervivencia con ICG-PDR_{día1} > 10 %/min. y flujo portal de 1.200 ml/min.

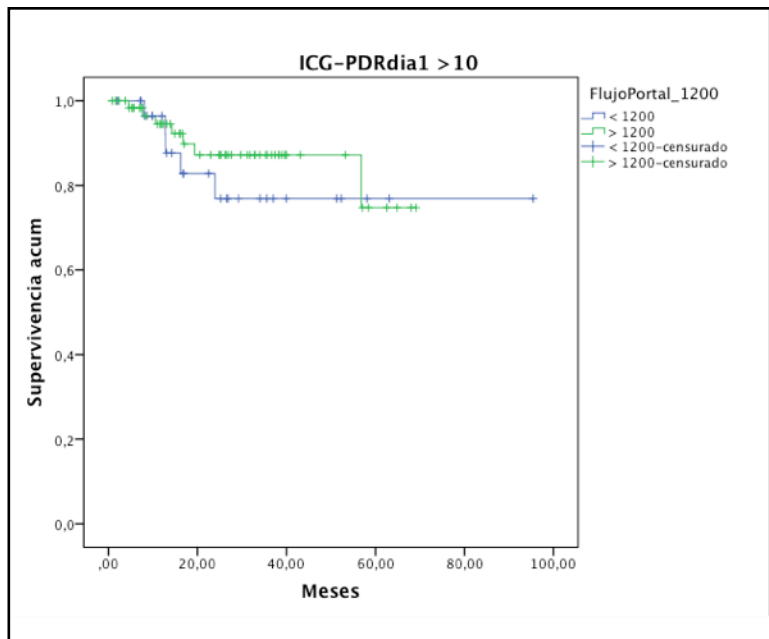


Figura 94.

Supervivencia con ICG-PDR_{día1} < 10 %/min. y flujo portal de 1.200 ml/min.

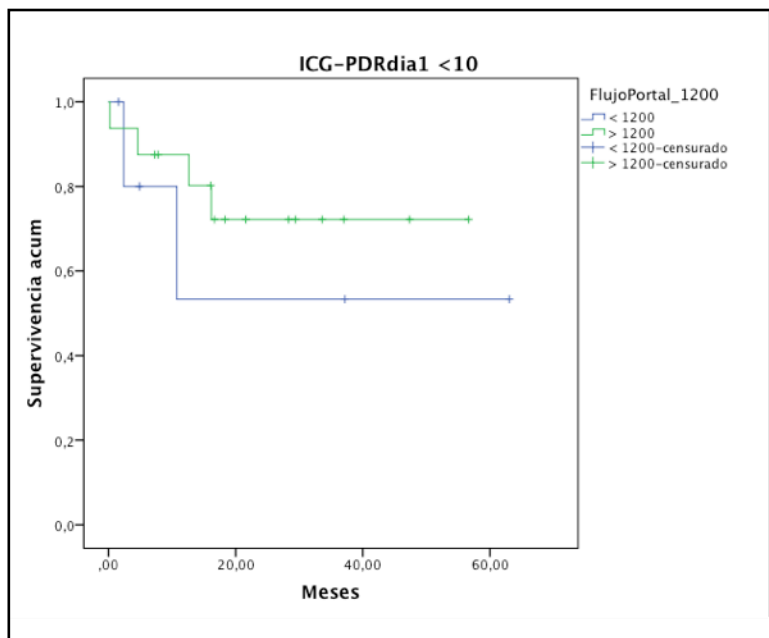


Figura 95.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDRdía1 > 10 %/min. y flujo portal de 1.200 ml/min.

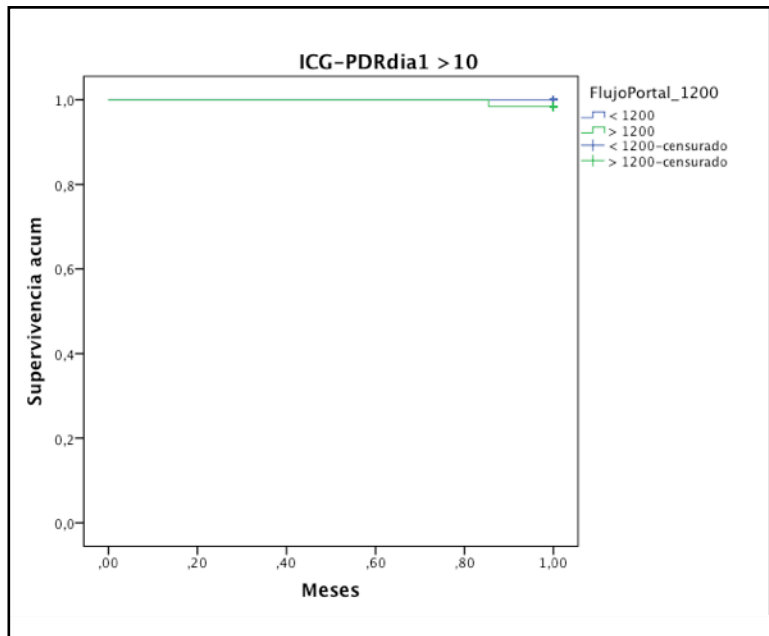


Figura 96.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDRdía1 < 10 %/min. y flujo portal de 1.200 ml/min.

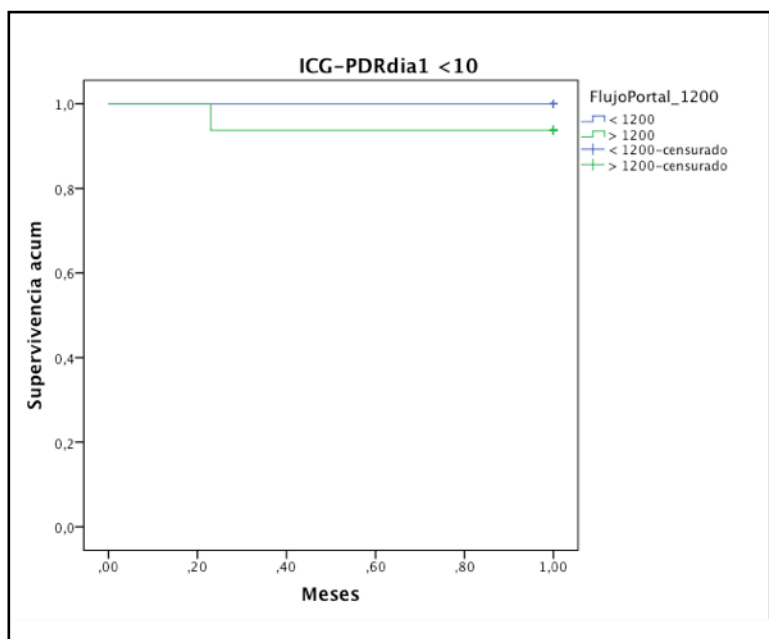


Figura 97.

Supervivencia con ICG-PDRdía1 > 10 %/min. y flujo hepático total de 1.450 ml/min.

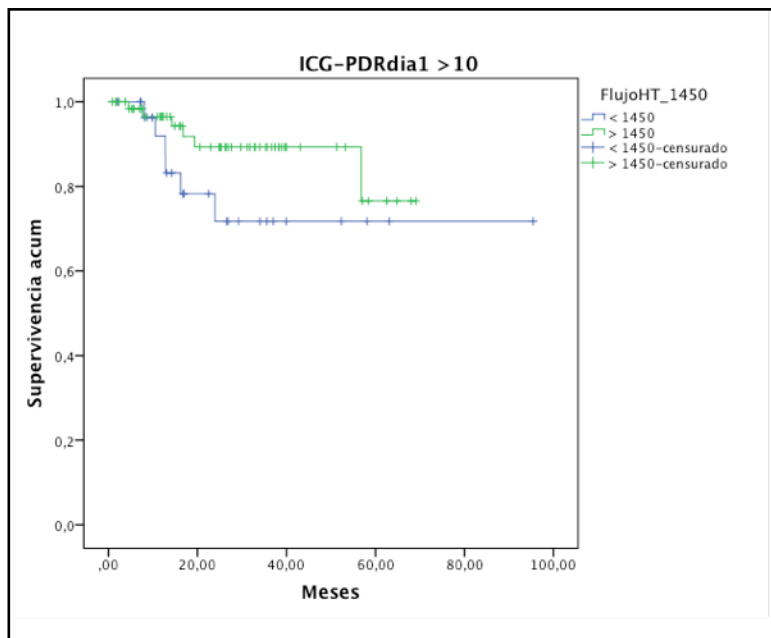


Figura 98.

Supervivencia con ICG-PDRdía1 < 10 %/min. y flujo hepático total de 1.450 ml/min.

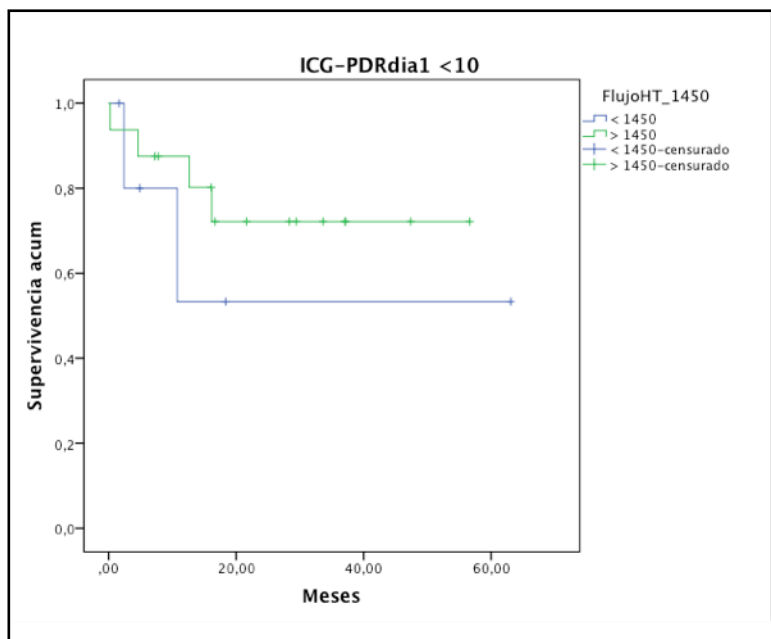


Figura 99.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDR_{día1} > 10 %/min. y flujo hepático total de 1.450 ml/min.

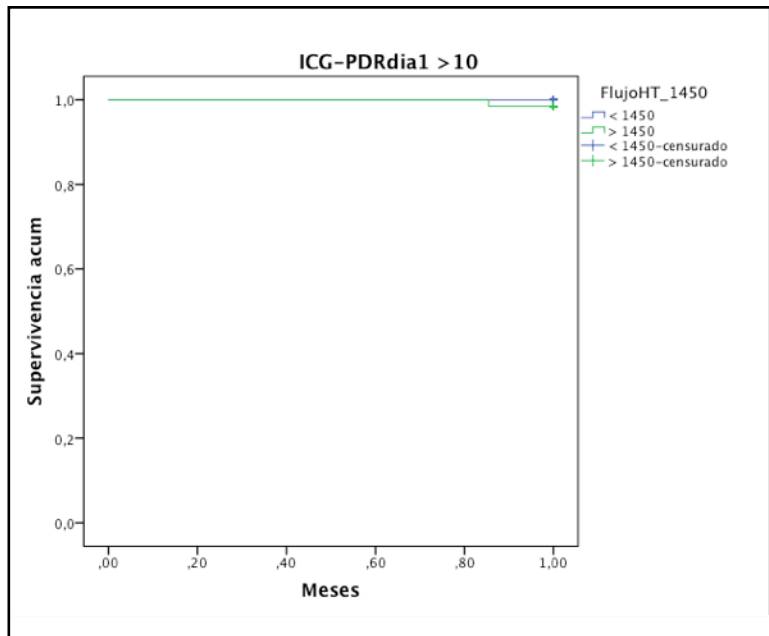


Figura 100.

Supervivencia a 30 días con ICG-PDR_{día1} < 10 %/min. y flujo hepático total de 1.450 ml/min.

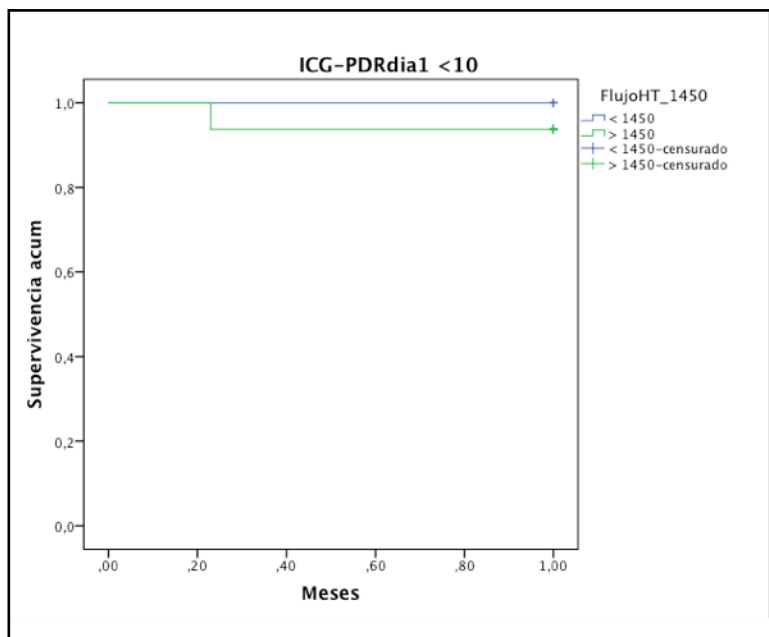
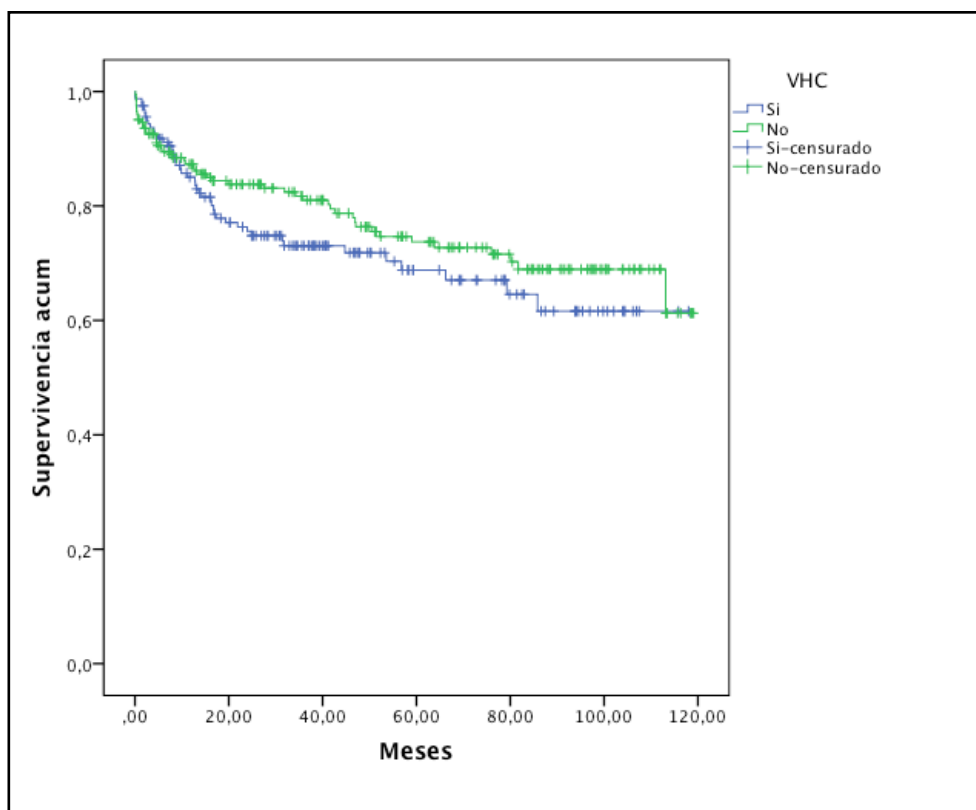


Figura 101.

Curvas de supervivencia de pacientes con y sin VHC.



ANEXO VI

ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE MALFUNCIÓN

A) VARIABLES DEL DONANTE

1.- Variables numéricas

Variable	Medias I-II-III/IV	Valor de p IC 95%	Significación
Edad del donante	54,5/56,38	0,626	NS
Indice de masa corporal	26,64/26,54	0,909	NS
GOT	50,83/55,69	0,754	NS
GPT	46,95/40,96	0,737	NS
GGT	53,51/41,91	0,538	NS
Tiempo de UVI	3,16/3,27	0,895	NS

2.- Variables categóricas

Variable	Comp.	Valor de p IC95%	OR	Intervalo	Significación
Sexo	M/V	0,478	-	-	NS
Hipotensión	S/N	0,250	-	-	NS
Parada cardiaca	S/N	0,926	-	-	NS
Sodio	<150/>150	0,019	0,386	0,170-0,876	Significativo

NS: No significación

B) VARIABLES DEL RECEPTOR

1.- Variables numéricas

Variable	Medias I-II-III/IV	Valor de p IC 95%	Significación
Edad del receptor	51,3/52,1	0,580	NS
Indice de masa corporal	26,3/26,5	0,822	NS
MELD	15,6/14,9	0,555	NS
Gradiente portal	17,13/16,24	0,632	NS
PAP	15,9/15,3	0,712	NS
PCP	10/9	0,361	NS
PAM	82,4/86,4	0,215	NS
GC	7,7/7,5	0,696	NS
Creatinina	1,2/0,9	0,413	NS
GOT basal	174/96	0,558	NS
Bilirrubina basal	5,7/6,3	0,688	NS

2.- Variables categóricas

Variable	Comp.	Valor de p IC95%	OR	Intervalo	Significación
Sexo	M/V	0,629	-	-	NS
Diabetes	S/N	0,502			NS
HTA	S/N	0,828	-	-	NS
Dislipemia	S/N	0,350	-	-	NS
Tabaquismo	S/N	0,852	-	-	NS
TIPs	S/N	0,328	-	-	NS

NS: No significación

C) VARIABLES DE PRESERVACIÓN

1.- Variables numéricas

Variable	Medias I-II-III/IV	Valor de p IC 95%	Significación
Tiempo isquemia fría (minutos)	530,8/561,3	0,312	NS
Tiempo isquemia Total (minutos)	581,9/626,5	0,149	NS

2.- Variables categóricas

Variable	Comp.	Valor de p IC95%	OR	Intervalo	Significación
Solución preservación	Celsior/ Wisconsin	0,125	-	-	NS
Tiempo isquemia caliente (minutos)	65	0,01	0,345	0,149-0,798	Significativo
Tiempo isquemia Total (minutos)	626	0,05	0,453	0,202-1,1016	NS

NS: No significación

D) VARIABLES INTRAOPERATORIAS

1.- Variables numéricas

Variable	Medias I-II-III/IV	Valor de p IC 95%	Significación
Flujo arterial i.o.	263,4/236,4	0,821	NS
Flujo portal i.o.	1547,9/1285,7	0,212	NS
Flujo total i.o.	1811,2/1436,4	0,091	NS

2.- Variables categóricas

Variable	Comp.	Valor de p IC95%	OR	Intervalo	Significación
Tipo de reperusión	Porta/ Por-Art	0,726	-	-	NS
Sínd. reperusión	S/N	0,928	-	-	NS
Trombectomía portal	S/N	0,193	-	-	NS
Requerimientos de sangre i.o.	S/N	0,460	-	-	NS
Requerimientos de plaquetas i.o.	S/N	0,147	-	-	NS
Requerimientos de plasma i.o.	S/N	0,408	-	-	NS
Requerimientos de fibrinógeno i.o.	S/N	0,360	-	-	NS
Requerimientos de Nor-Adren. i.o.	S/N	0,232	-	-	NS
Flujo arterial i.o.	180	0,003	0,111	0,020-0,598	Significativo
Flujo arterial i.o.	125	0,000	12,286	2,492-60,567	Significativo
Flujo portal i.o.	1.400	0,358	-	-	NS
Flujo portal i.o.	1.200	0,296	-	-	NS
Flujo total i.o.	<1.450/ >1.450	0,219	-	-	NS

NS: No significación

E) VARIABLES POSTOPERATORIAS

1.- Variables numéricas

Variable	Medias I-II-III/IV	Valor de p IC 95%	Significación
Ventilación mecánica (horas)	70,4/255,9	0,233	NS
Estancia en reanimación (días)	7/11	0,084	NS
Bilirrubina día 1	5,9/5,6	0,751	NS
INR reperusión	3,8/4,9	0,062	NS

2.- Variables categóricas

Variable	Comp.	Valor de p IC95%	OR	Intervalo	Significación
GOT 1 ^{er} día	2.500	0,000	10,777	4,353	26,680
Requerimientos de sangre p.o.	S/N	0,460	-	-	NS
Requerimientos de plaquetas p.o.	S/N	0,147	4,626	1,994-10,730	Significativo
Requerimientos de plasma p.o.	S/N	0,002	0,182	0,054-0,619	Significativo
Requerimientos fibrinógeno p.o.	S/N	0,013	0,324	0,127-0,822	Significativo
Requerimientos Nor-Adren. p.o.	S/N	0,006	0,332	0,146-0,756	Significativo
Requerimientos Nor-Adren. 1er día p.o.	S/N	0,007	0,335	0,147-0,762	Significativo
INR día 1	2,2	0,000	0,174	0,071-0,426	Significativo
ICG-PDR reperusión	10,8	0,000	8,826	3,617-21,536	Significativo
ICG-PDR día 1	10	0,000	12,260	4,877-30,820	Significativo

NS: No significación

ANEXO VII

ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA

1.- ANÁLISIS UNIVARIANTE

A) VARIABLES DEL DONANTE

1.- Variables numéricas

Variable	Medias Vivos /muertos	Valor de p IC 95%	Significación
Indice de masa corporal	26,61/26,68	0,902	NS
GOT	48,71/58,44	0,295	NS
GPT	44,04/53,75	0,361	NS
GGT	54,37/47,31	0,544	NS
Tiempo de UVI	3,22/3,00	0,656	NS
Sodio	147,6/146,9	0,502	NS

2.- Variables categóricas

Variable	Comp.	Valor de p IC95%	HR	Intervalo	Significación
Edad del donante	63	0,005	0,512	0,318-0,824	Significativa
Sexo	M/V	0,758	-	-	NS
Hipotensión	S/N	0,809	-	-	NS
Parada cardiaca	S/N	0,797	-	-	NS
Noradrenalina	S/N	0,011	0,509	0,300-0,863	Significativa
Sodio	<150/ >150	0,724	-	-	NS

NS: No significación

B) VARIABLES DEL RECEPTOR

1.- Variables numéricas

Variable	Medias Vivos/Muertos	Valor de p IC 95%	Significación
Edad del receptor	50,94/52,82	0,099	NS
Indice de masa corporal	26,6/25,6	0,019	Significativa
MELD	15,95/14,69	0,122	NS
Gradiente portal	17,23/16,56	0,416	NS
PAP	16,2/14,8	0,132	NS
PCP	10,2/9,1	0,073	NS
PAM	82/84,5	0,173	NS
GC	7,88/7,12	0,014	Significativa
Creatinina	1,15/ 1,53	0,136	NS
GOT basal	174,7/152,01	0,672	NS
Bilirrubina basal	6,37/3,93	0,000	Significativa

2.- Variables categóricas

Variable	Comp.	Valor de p IC95%	HR	Intervalo	Significación
Sexo	M/V	0,844	-	-	NS
Diabetes	S/N	0,688	-	-	NS
HTA	S/N	0,028	2,626	1,077-6,403	Significativa
Dislipemia	S/N	0,198	-	-	NS
Insuficiencia renal	> 1	0,023	1,750	1,079-2,836	Significativa
Fumador	S/N	0,098	-	-	NS
TIPs	S/N	0,245	-	-	NS

NS: No significación

C) VARIABLES DE PRESERVACIÓN

1.- Variables numéricas

Variable	Medias vivos/muertos	Valor de p IC 95%	Significación
Tiempo isquemia fría (minutos)	534,2/529,3	0,782	NS
Tiempo isquemia caliente (minutos)	52,3/51,4	0,682	NS
Tiempo isquemia Total (minutos)	586,6/580,7	0,747	NS

2.- Variables categóricas

Variable	Comp.	Valor de p IC95%	HR	Intervalo	Significación
Solución preservación	Celsior/Wisconsin	0,004	-	-	Significativa
Trombectomía	S/N	0,670	-	-	NS
Reperusión	Porta/PyA	0,128	-	-	NS

NS: No significación

D) VARIABLES INTRAOPERATORIAS

1.- Variables numéricas

Variable	Medias I-II-III/IV	Valor de p IC 95%	Significación
Flujo arterial i.o.	265,2/244,9	0,530	NS
Flujo portal i.o.	1562,7/1386,09	0,151	NS
Flujo total i.o.	1823,24/1631	0,139	NS

2.- Variables categóricas

Variable	Comp.	Valor de p IC95%	HR	Intervalo	Significación
Sínd. Reperusión	S/N	0,009	1,885	1,170-3,036	Significativa
Trombectomía	S/N	0,670	-	-	NS
Reperusión	Porta/PyA	0,128	-	-	NS
Requerimientos de sangre i.o.	S/N	0,937	-	-	NS
Requerimientos de plaquetas i.o.	S/N	0,993	-	-	NS
Requerimientos de plasma p.o.	S/N	0,852	-	-	NS
Requerimientos de fibrinógeno p.o.	S/N	0,001	0,378	0,209-0,684	Significativa
Requerimientos de Nor-Adren. p.o.	S/N	0,745	-	-	NS
Flujo arterial p.o.	< 180 / > 180	0,181	-	-	NS
Flujo arterial p.o.	< 125 / > 125	0,596	-	-	NS
Flujo portal i.o.	> 1400 / <1400	0,337	-	-	NS
Flujo portal i.o.	> 1200 / <1200	0,200	-	-	NS
Flujo total i.o.	>1450 / <1450	0,105	-	-	NS

NS: No significación

E) VARIABLES POSTOPERATORIAS

1.- Variables numéricas

Variable	Medias vivos/muertos	Valor de p IC 95%	Significación
Ventilación mecánica (horas)	66,6 /132,54	0,266	NS
Estancia en reanimación (días)	5,9/6,4	0,625	NS
Bilirrubina día 1	6,3/4,5	0,001	Significativo
INR reperusión	3,8/4,1	0,338	NS
INR día 1	2,17/2,6	0,027	Significativo
ICG-PDR reperusión	18,1/18,6	0,671	NS
ICG-PDR día 1	17,8/17,3	0,661	NS

2.- Variables categóricas

Variable	Comp.	Valor de p IC95%	HR	Intervalo	Significación
GOT día 1	2.500	0,881	0,959	0,555-1,658	NS
Requerimientos de sangre p.o.	S/N	0,724	-	-	NS
Requerimientos de plaquetas p.o.	S/N	0,553	-	-	NS
Requerimientos de plasma p.o.	S/N	0,964	-	-	NS
Requerimientos fibrinógeno p.o.	S/N	0,128	-	-	NS
Requerimientos Nor-Adren. p.o.	S/N	0,103	-	-	NS
Requerimientos Nor-Adren. 1er día p.o.	S/N	0,066	-	-	NS
INR día 1	< 2,2 / > 2,2	0,301	-	-	NS
ICG-PDR reperusión	<10,8 / > 10,8	0,628	-	-	NS
ICG-PDR día 1	> 10 / < 10	0,112	-	-	NS

NS: No significación

ANEXO VIII

ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE SUPERVIVENCIA A 30 DÍAS

1.- ANÁLISIS UNIVARIANTE

A) VARIABLES DEL DONANTE

1.- Variables numéricas

Variable	Medias Vivos /muertos	Valor de p IC 95%	Significación
Edad del donante	54,5/59,5	0,304	NS
Índice de masa corporal	26,6/26,5	0,907	NS
GOT	51,6/41,3	0,623	NS
GPT	47,22/26,92	0,425	NS
GGT	54,04/21,46	0,185	NS
Tiempo de UVI	3,15/3,57	0,710	NS
Sodio	147,4/148,6	0,632	NS

2.- Variables categóricas

Variable	Comp.	Valor de p IC95%	HR	Intervalo	Significación
Sexo	M/V	0,670	-	-	NS
Hipotensión	S/N	0,915	-	-	NS
Parada cardíaca	S/N	0,180	-	-	NS
Noradrenalina	S/N	0,452	-	-	NS
Sodio	>150/<150	0,814	-	-	NS

NS: No significación

B) VARIABLES DEL RECEPTOR

1.- Variables numéricas

Variable	Medias Vivos/Muertos	Valor de p IC 95%	Significación
Edad del receptor	51,32/54	0,303	NS
Indice de masa corporal	26,36/26,6	0,819	NS
MELD	15,62/15,5	0,949	NS
Gradiente portal	17,01/19,64	0,255	NS
PAP	15,85/17,43	0,539	NS
PCP	9,95/11,64	0,338	NS
PAM	88,5/86,3	0,463	NS
GC	7,72/6,65	0,216	NS
Creatinina	1,25/1,00	0,578	NS
GOT basal	152,4/661,6	0,409	NS
Bilirrubina basal	5,77/4,89	0,667	NS

2.- Variables categóricas

Variable	Comp.	Valor de p IC95%	HR	Intervalo	Significación
Sexo	M/V	0,149	-	-	NS
Diabetes	S/N	0,589	-	-	NS
HTA	S/N	0,142	-	-	NS
Dislipemia	S/N	0,501	-	-	NS
Fumador	S/N	0,754	-	-	NS
TIPs	S/N	0,300	-	-	NS

NS: No significación

C) VARIABLES DE PRESERVACION

1.- Variables numéricas

Variable	Medias vivos/muertos	Valor de p IC 95%	Significación
Tiempo isquemia fría (minutos)	532,2/550,5	0,651	NS
Tiempo isquemia caliente (minutos)	51/66	0,158	NS
Tiempo isquemia Total (minutos)	583,8/617,07	0,422	NS

2.- Variables categóricas

Variable	Comp.	Valor de p IC95%	HR	Intervalo	Significación
Solución preservación	CS/W	0,001	-	-	Significativa
Trombectomía	S/N	0,851	-	-	NS
Reperusión	POrta/PyArt	0,227	-	-	NS

NS: No significación

D) VARIABLES INTRAOPERATORIAS

1.- Variables numéricas

Variable	Medias vivos/muertos	Valor de p IC 95%	Significación
Flujo arterial i.o.	262,87/225,00	0,649	NS
Flujo portal i.o.	1532,98/1666,67	0,674	NS
Flujo total i.o.	1791,76/1891,67	0,766	NS

2.- Variables categóricas

Variable	Comp.	Valor de p IC95%	HR	Intervalo	Significación
Sínd. Reperusión	S/N	0,681	-	-	NS
Trombectomía	S/N	0,851	-	-	NS
Reperusión	Porta/PyA	0,227	-	-	NS
Requerimientos de sangre i.o.	S/N	0,326	-	-	NS
Requerimientos de plaquetas i.o.	S/N	0,716	-	-	NS
Requerimientos de plasma i.o.	S/N	0,452	-	-	NS
Requerimientos de fibrinógeno i.o.	S/N	0,179	-	-	NS
Requerimientos de Nor-Adren. i.o.	S/N	0,785	-	-	NS
Flujo arterial i.o.	< 180 / > 180	0,326	-	-	NS
Flujo arterial i.o.	< 125 / > 125	0,518	-	-	NS
Flujo portal i.o.	> 1800 / < 1800	0,598	-	-	NS
Flujo portal i.o.	> 1400 / < 1400	0,624	-	-	NS
Flujo portal i.o.	> 1200 / < 1200	0,230	-	-	NS
Flujo total i.o.	>1450 / < 1450	0,260	-	-	NS

NS: No significación

E) VARIABLES POSTOPERATORIAS

1.- Variables numéricas

Variable	Medias vivos/muertos	Valor de p IC 95%	Significación
Ventilación mecánica (horas)	83,57/85,03	0,986	NS
Estancia en reanimación (días)	6,13/4,25	0,390	NS
Bilirrubina día 1	5,89/4,78	0,366	NS
INR reperusión	3,85/5,1	0,065	NS
INR día 1	2,2/4,4	0,044	Significativa
ICG-PDR reperusión	18,6/9,4	0,000	Significativa
ICG-PDR día 1	17,99/10,42	0,002	Significativa

2.- Variables categóricas

Variable	Comp.	Valor de p IC95%	HR	Intervalo	Significación
GOT día 1	2.500	0,003	4,574	1,541-13,373	Significativa
Requerimientos de sangre p.o.	S/N	0,748	-	-	NS
Requerimientos de plaquetas p.o.	S/N	0,355	-	-	NS
Requerimientos de plasma p.o.	S/N	0,157	-	-	NS
Requerimientos fibrinógeno p.o.	S/N	0,770	-	-	NS
Requerimientos Nor-Adren. p.o.	S/N	0,029	3,266	1,071-9,960	Significativa
Requerimientos Nor-Adren. 1er día p.o.	S/N	0,030	-0,309	0,101-0,941	Significativa
INR día 1	> 2,2 / < 2,2	0,040	4,957	1,522-16,143	Significativa
INR día 1	> 2,5 / < 2,5	0,006	4,058	1,378-11,952	Significativa
ICG-PDR reperusión	<10,8 / >10,8	0,000	0,071	0,021-0,240	Significativa
ICG-PDR día 1	< 10 / >10	0,000	0,104	0,029-0,368	Significativa

Variable	Comp.	Valor de p IC95%	HR	Intervalo	Significación
ICG-PDR reperusión	< 9,5 / > 9,5	0,000	23,250	6,713-80,526	Significativa
ICG-PDR día 1	< 7,6 / > 7,6	0,000	19,670	5,389-71,800	Significativa

NS: No significación

XIV.- BIBLIOGRAFIA .

1. Lozoya, X., *Los injertos planta animal o trasplantes inter-regni.* Ciencias, 1995. **40**: p. 28-35.
2. Bouchet, A., *The pioneers of vascular surgery in Lyon: M. Jaboulay, A. Carrel, E. Villard et R. Leriche.* Hist Sci Med. , 1994. **28**(3): p. 223-38.
3. Die-Goyanes, A., Die-Trill, J., *José Goyanes. Cirujano y humanista.* Cir Esp, 2008. **83**(1): p. 8-11.
4. Langer, R.M., *Alexis Carrel's Legacy: Visionary of Vascular Surgery and Organ Transplantation.* Transplant Proc, 2002. **34**: p. 1061-1065.
5. Murray, J.E., *The First Successful Organ Transplants in Man.* The Nobel Lectures, 1990. **8**: p. 4-11.
6. Moore, F.D., Smith, L.L., Burnap, T.K., et al, *One-stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs.* Transplant Bull, 1959. **6**: p. 103-106.
7. Starzl, T.E., Kaupp, H. A., Brock, D.R., et al, *Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow.* Surg Gynecol Obstet, 1960. **11**: p. 733-43.
8. Starzl, T.E., Marchioro, T.L., Porter, K.A., et al, *Factors determining short-and term-survival after orthotopic liver transplantation in the dog.* Surg Gynecol Obstet, 1965. **58**: p. 131-155.

9. Arias, J., Durán, M., Enterría, F., Aparicio, E., et al, *Técnicas quirúrgicas de trasplante experimental del hígado. II. Transplante Ortotópico*. Rev Esp Enferm Apar Dig, 1986. **69**(5): p. 385-395.
10. Calne R.C., W.R., *Liver Transplantation in Man. 1. Observations on Technique and Organization in Five Cases*. Br Med J, 1968. **4**: p. 535.
11. Starzl, T.E., *History of Clinical Transplantation*. Word J Surg, 2000. **24**: p. 759-782.
12. Busuttil, R.W., *Split liver transplantation*. Ann Surg, 1999. **229**: p. 313-320.
13. Sauer, I.M., Pascher, A., Steinmuller, T., et al, *Split liver and living donation liver transplantation: the Berlin experience*. Transplant Proc, 2001. **33**(1,2): p. 1459-2.
14. Bismuth, H., *Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children*. Surgery, 1984. **95**(3): p. 367-70.
15. Azoulay, D., Astarcioglu, I., Bismuth, H., Castaing, D., Majno, P., Adam, R., Johann, M. , *Split-liver transplantation. The Paul Brousse policy*. Ann Surg, 1996. **224**(6): p. 737-46.
16. Azoulay, D., Castaing, D., Adam, R., *Split-Liver Transplantation for Two Adult Recipients: Feasibility and Long-Term Outcomes*. Ann Surg, 2001. **233**(4): p. 565–574.
17. Renz JF, Y.H., Reichert PR, *Split-Liver Transplantation: A Review*. Am J Transpl, 2003. **3**: p. 1323-1335.
18. Raia S, N.J., Mies S., *Liver transplantation from live donors*. Lancet, 1989. **2**(8661): p. 497.

19. Yamaoka, Y., Washida, M., Honda, K., et al, *Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor*. Transplantation, 1994. **57** (7): p. 1127-30.
20. D'Alessandro, A.M., Hoffmann, R.M., Knechtle, S.J., et al, *Successful extrarenal transplantation from non-heart-beating donors*. Transplantation, 1995. **59**: p. 977-982.
21. Casavilla, A., Ramirez, C., Shapiro, R., et al, *Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors*. Transplantation, 1995. **59**: p. 197-203.
22. D'Alessandro, A.M., Hoffmann, R.M., Knechtle, S.J., et al, *Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors*. Surgery, 2000. **128**: p. 579-588.
23. Otero, A., Gomez-Gutierrez, M., Suarez, F., et al, *Liver transplantation from Maastricht category 2 non-heart-beating donors*. Transplantation, 2003. **76**: p. 1068-1073.
24. Alvarez, J., del Barrio, R., Arias, J., et al, *Non-heart-beating donors from the streets: an increasing donor pool source*. Transplantation, 2000. **70**: p. 314-317.
25. *Recommendations for nonheartbeating organ donation. A position paper by the Ethics Committee, American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine*. Crit Care Med, 2002. **29**: p. 1826-1831.

26. Shiroki, R., Hoshinaga, K., Higuchi, T., *Prolonged warm ischemia affects long-term prognosis of kidney transplant allografts from non-heart- beating donors*. Transplant Proc 1998. **30**: p. 111.
27. Cho, Y.W., Terasaki, P.I., Cecka, M., et al, *Transplantation of kidneys from donors whose hearts have stopped beating*. N Engl J Med, 1998. **338**: p. 221-225.
28. Hattori, R., Ohshima, S., Ono, Y., et al, *Long-term outcome of kidney transplants from non-heart-beating donors: multivariate analysis of factors affecting graft survival*. Transplant Proc, 1999. **31**: p. 2847-50.
29. Light, J.A., Barhyte, D.Y., Gage, F.A., et al, *Long-term graft survival after transplantation with kidneys from uncontrolled nonheartbeating donors*. Transplantation, 1999. **68**(12): p. 1910.
30. Abt, P., Crawford, M., Desai, N., et al, *Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors: an increased incidence of biliary complications*. Transplantation, 2003. **75**(10): p. 1658.
31. Cooper, J.T., Chin, L.T., Krieger, N.R., et al, *Donation after cardiac death: the university of Wisconsin experience with renal transplantation*. Am J Transpl, 2004. **4**(9): p. 1490.
32. Manzarbeitia, C.Y., Ortiz, J.A., Jeon, H., et al, *Long-term outcome of controlled, non-heart-beating donor liver transplantation*. Transplantation, 2004. **78**(2): p. 211.
33. Reddy, S., Zilvetti, M., Brockmann, J., et al, *Liver transplantation from non-heart- beating donors: current status and future prospects*. Liver Transplantation, 2004. **10**: p. 1123.

34. Monteiro, E., Perdigoto, R., Furtado, A.L., *Liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy*. Hepatogastroenterology, 1998. **45**(23): p. 1375.
35. Azoulay, D., Samuel, D., Castaing, D., Adam, R., Adams, D., Said, G., Bismuth, H. , *Domino liver transplants for metabolic disorders: experience with familial amyloidotic polyneuropathy*. J Am Coll Surg 1999. **189**(6): p. 584.
36. Schmidt, H.H., Nashan, B., Propsting, M.J., et al, *Familial Amyloidotic Polyneuropathy: domino liver transplantation*. Journal of Hepatology, 1999. **30**: p. 293-298.
37. Furtado, A.J.L., *Domino liver transplantation using livers from patients with familial amyloidotic polyneuropathy*. Curr Opin Org Transpl, 2000. **5**: p. 69.
38. Pacheco-Moreira, L.F., de Oliveira, M.E., Balbi, E., et al, *A new technical option for domino liver transplantation*. Liver Transplantation, 2003. **9**(6): p. 632.
39. Margarit, C., Jaurrieta, E., Maestre, P., *Trasplante hepático ortotópico en una paciente con hepatocarcinoma*. Rev Esp Enferm Apar Dig, 1984. **66**: p. 234-239.
40. Skandalakis, J.E., Skandalakis, L.J., Skandalakis, P.N., et al, *Hepatic surgical anatomy*. Surg Clin N Am, 2004. **84**: p. 413-435.
41. Ayarzal, M., Cervio, G., Rojas, L., Bianco, G., Imventarza, O., Rev de Cir Infantil, 2000. **10**(2): p. 87-90.

42. Al Awad, A., Paz, J., Castellano, S., et al, *Disposición anatómica de la arteria hepática desde su origen hasta su distribución en el pedículo hepático*. Rev Venez Cir, 2008. **61**(3): p. 109-113.
43. Mathie, R.T., Wheatley, A.M., Blumgart, L.H., *Liver blood flow: physiology, measurement and clinical relevance*. Blumgart L.H., ed Surgery of the liver and Biliary Tract. 2 nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1994: p. 95-110.
44. Rockey, D., *Hepatic blood flow regulation by stellate cells in normal and injured liver*. Semin Liver Dis, 2001. **21**: p. 337-349.
45. Vollmar, B., Menger MD, *The hepatic microcirculation: mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair*. Physiol Rev, 2009. **89**: p. 1269-1339.
46. Cantré, D., *Nitric oxide reduces organ injury and enhances regeneration of reduced-size livers by increasing hepatic arterial flow*. Br J Surg, 2008. **95**: p. 785-792.
47. Reynaert, H., Thompson, M.G., Thomas, T., Geerts, A., *Hepatic stellate cells: role in microcirculation and pathophysiology of portal hypertension*. Gut, 2002. **50**: p. 571-581.
48. Martínez, A., Moñux, G., Martínez, I., et al, *Valor pronóstico de la flujometría intraoperatoria en las fístulas nativas para hemodiálisis*. Angiología, 2010. **62**(3): p. 97-102.
49. Roberts MS, A.D., Bryce CL, et al, *Survival After Liver Transplantation in the United States: A Disease-Specific Analysis of the UNOS Database*. Liver Transplantation, 2004. **10**(7): p. 886 – 897.

50. Bzeizi, K.I., Jalan, R., Plevris, J.N., et al, *Primary graft dysfunction after liver transplantation: from pathogenesis to prevention*. Liver Transpl Surg, 1997. **3**(2): p. 137-48.
51. Makowka, L., Gordon, R.D., Todo, S., et al., *Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation*. Transplant Proc, 1987. **19**: p. 2378.
52. Howard, T.K., Klintmalm, G., Cofer, J., et al., *The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient*. Transplantation, 1990. **49**: p. 103.
53. Ploeg, R.J., D'Alessandro, A.M., Knechtle, S.J., et al., *Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation: a multivariate analysis*. Transplantation, 1995. **55**: p. 807-813.
54. Strasberg SM, H.T., Molmenti EP, et al, *Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation*. Hepatology, 1994. **20**: p. 829.
55. Mor, E., Klintmalm, G.B., Gonwa, T.A., et al., *The use of marginal donors for liver transplantation: a retrospective study of 365 liver donors*. Transplantation, 1992. **53**: p. 383-386.
56. Greig, P.D., Forster, J., Superina, R.A., et al., *Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation*. Transplant Proc 1990. **22**(4): p. 2072.
57. Haller, G.W., Langrehr, J.M., Blumhardt, G., et al., *Factors relevant to the development of primary dysfunction in liver allografts*. Transplant Proc, 1995. **27**: p. 1192.

58. Adam, R., Reynes, M., Johann, M., et al., *The outcome of steatotic grafts after liver transplantation*. Transplant Proc, 1991. **23**: p. 1538-1540.
59. Taner C.B., B.V., Nguyen J.H., *Primary Nonfunction in Liver Transplantation: A Single-Center Experience*. Transplant. Proc., 2008. **40**: p. 3566-9.
60. Briceño, J., Ciria, R., *Early Graft Dysfunction After Liver Transplantation*. Transplant. Proc., 2010. **42**: p. 631-633.
61. Clavien, P.A., Harvey, P.R., Strasberg, S.M., *Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. An overview and synthesis of current studies*. Transplantation, 1992. **53**(5): p. 957.
62. Greig, P.D., Woolf, G.M., Sinclair, S.B., et al, *Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandin E1*. Transplantation, 1989. **48**: p. 447-53.
63. Strasberg, S.M., Howard, T.K., Molmenti, E.P., et al, *Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation*. Arch Path Lab Med 1991. **115**: p. 998-1005.
64. González, F.X., Rimola, A., Grande, L., et al., *Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation*. Hepatology, 1994. **20**: p. 565-573.
65. Silberhumer, G.R., Pokorny, H., Hetz, H., et al., *Combination of extender donor criteria and changes in the Model of End Stage Liver Disease score predict patient survival and primary dysfunction in*

liver transplantation: a retrospective analysis. Transplantation 2007. **83**: p. 588.

66. Lock, J.F., Schwabauer, E., Martus, P., et al, *Early Diagnosis of Primary Nonfunction and Indications for Reoperation After Liver Transplantation*. Liver Transplantation, 2010. **16**: p. 172-180.
67. Sánchez-Bueno, F., Robles, R., Ramírez, P., et al, *Hepatic artery complications after liver transplantation*. Clin Transplant, 1994. **8**: p. 399-404.
68. Stange, B., Settmacher, U., Glanemann, M., et al, *Aneurysms of the hepatic artery after liver transplantation*. Transplant Proc, 2000. **2000**: p. 533-534.
69. Nüssler, N., Settmacher, U., Haase, R., et al, *Diagnosis and treatment of arterial steal syndromes in liver transplant recipients*. Liver Transplantation, 2003. **9**: p. 596-602.
70. Yao, F.Y., Kinkhabwala, M., LaBerge, J.M., et al., *The impact of pre-operative loco-regional therapy on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. Am J Transpl, 2005. **5**: p. 795-804.
71. Oh, C.K., Pelletier, S.J., Sawyer, R.G., et al, *Uni- and multi-variate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation*. Transplantation, 2001. **71**: p. 767-772.
72. García-Criado, A., Gilabert, R., Nicolau, C., et al, *Early detection of hepatic artery thrombosis after liver transplantation by Doppler ultrasonography*. J Ultrasound Med, 2001. **20**: p. 51-58.

73. Sheiner, P.A., Varma, C.V., Guarrera, J.V., et al, *Selective revascularitation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation improver patient and graft survival*. Transplantation, 1997. **64**: p. 1295-1299.
74. Langnas, A.N., Marujo, W., Stratta, R.J., et al, *Vascular complications after orthotopic liver transplantation*. Am J Surg, 1991. **161**: p. 76-82.
75. Stange, B., Glanemann, M., Nuessler, N.C., et al, *Hepatic Artery Thrombosis After Adult Live Transplantation*. Liver Transplantation, 2003. **9**(6): p. 612-620.
76. Charco, R., Fuster, J., Fondevila, C. , etal, *Portal vein thrombosis in liver transplantation*. Transplant Proc, 2005. **37**: p. 3904-3905.
77. Kishi, Y., Sugawara, Y., *Late onset portal vein thrombosis and its risk factors*. Hepatogastroenterology, 2008. **55**: p. 1008-1009.
78. Lladó, L., Fabregat, J., Castellote, J., et al, *Management of portal vein thrombosis in liver transplantation: influence on morbidity and mortality*. Clin Transplant, 2007. **21**: p. 716-721.
79. Duffy, J.P., Hong, J.C., Farmer, D.G., et al, *Vascular Complications of Orthotopic Liver Transplantation: Experience in More than 4,200 Patients*. J Am Coll Surg, 2009. **208**(5): p. 896-903.
80. Starzl, T.E., Groth, C.G., Brettschneider, L, et al., *Orthotopic homotransplantation of the human liver*. Ann Surg, 1968. **168**: p. 392-415.

81. Navarro, F., Moine, M.Ch., Fabre, J.M., et al, *Specific vascular complications of orthotopic liver transplantation with preservation of the retrohepatic vena cava: review of 1361 cases.* Transplantation, 1999. **68**(5): p. 646-650.
82. Fishman, J.A., Emery, V., Freeman, R., et al, *Cytomegalovirus in transplantation - challenging the status quo.* Clin Transplant, 2007. **21**: p. 149.
83. Limaye, A.P., Bakthavatsalam, R., Kim, H.W., et al, *Late-onset cytomegalovirus disease in liver transplant recipients despite anti-viral prophylaxis.* Transplantation, 2004. **78**: p. 1390.
84. Boeckh , M., Riddell, S.R., *Immunologic predictors of late cytomegalovirus disease after solid organ transplantation—an elusive goal?* J Infect Dis, 2007. **195**: p. 615.
85. Razonable, R.R., Emery, V.C., *Management of CMV infection and disease in transplant patients.* Herpes, 2004. **11**: p. 77-86.
86. Pastacaldi, S., Teixeira, R., Montalto, P., et al, *Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes.* Liver Transplantation, 2001. **7**: p. 75-81.
87. Humar, A., Washburn, K., Freeman, R., et al, *An assessment of interactions between hepatitis C virus and herpesvirus reactivation in liver transplant recipients using molecular surveillance.* Liver Transplantation, 2007. **13**: p. 1422-1427.

88. McAlister, V.C., Peltekian, K.M., Malatjalian, D.A., et al, *Orthotopic liver transplantation using low-dose tacrolimus and sirolimus*. Liver Transplantation, 2001. **7**: p. 701-708.
89. Wiesner, R.H., Narayan, K.V., *Late Hepatic Allograft Dysfunction*. Liver Transplantation, 2001. **7**(11 Suppl 1): p. S60-S73.
90. Mirza, D.F., Gunson, B.K., Da Silva, R.F., et al, *Policies in Europe on "marginal quality" donor livers*. Lancet 1994. **344**: p. 1480–1483.
91. Ploeg, R.J., D'Alessandro, A.M., Hoffmann, R.M., et al., *Impact of donor factors and preservation on function and survival after liver transplantation*. Transplant Proc, 1993. **25**: p. 3031–3033.
92. Nickholgh, A., Weit, J., Encke, J., et al, *Utilization of extended donor criteria in liver transplantation: a comprehensive review of the literature*. Nephrol Dial Transplant, 2007. **22**(8): p. viii29-viii36.
93. Hoofnagle, J.H., Lombardero, M., Zetterman, R.K., et al, *Donor Age and Outcome of Liver Transplantation*. Hepatology, 1996. **24**(1): p. 89-96.
94. Gayowski, T., Marino, I.R., Singh, N., et al, *Orthotopic liver transplantation in high-risk patients: risk factors associated with mortality and infectious morbidity*. Transplantation 1998. **65**: p. 499–504.
95. Deschênes, M., Forbes, C., Tchervenkov, J., et al, *Use of Older Donor Livers Is Associated With More Extensive Ischemic Damage on Intraoperative Biopsies During Liver Transplantation*. Liver Transpl Surg, 1999. **5**(5): p. 357-361.

96. Gaffey, M.J., Boyd, J.C., Traweek, S.T., et al. , *Predictive value of intraoperative biopsies and liver function tests for preservation injury in orthotopic liver transplantation*. Hepatology, 1997. **25**: p. 184- 189.
97. Briceño, J., Pera-Rojas, C., Solorzano, G., et al, *Use of high-risk liver donors for urgent and elective liver transplantation*. Transplant Proc 1999. **31**: p. 440–442.
98. Emre, S., Schwartz, M.E., Altaca, G., et al., *Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years*. Transplantation, 1996. **62**: p. 62–65.
99. Jiménez Romero, C., Moreno Gonzalez, E., Colina Ruiz, F., et al., *Use of octogenarian livers safely expands the donor pool*. Transplantation, 1999. **68**: p. 572–575.
100. Wall, W.J., Mimeault, R., Grant, D.R., et al, *The use of older donor livers for hepatic transplantation*. Transplantation, 1990. **49**: p. 377-381.
101. Grande, L., Gonzalez, C., Manterola, C., et al., *Does donor age exclude liver grafting? .* Transplant Proc, 1993. **25**: p. 3151-3153.
102. Adam, R., Astarcioglu, I., Azoulay, D., et al, *Age greater than 50 years is not a contraindication for liver donation*. Transplant Proc, 1991. **23**: p. 2602-2603.
103. Temperman, L., Podesta, L., Mieles, L., et al, *The successful use of older donors for liver transplantation*. JAMA, 1988. **262**: p. 2837 [letter].

104. Harper, A.M., Rosendale, J.D., McBride, M.A., et al, *The UNOS OPTN waiting list and donor registry*. Clin Transplant, 1998: p. 73–90.
105. Adam, R., McMaster, P., O’Grady, J.G., et al., *Evolution of liver transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry*. Liver Transpl., 2003. **9**: p. 1231–1243.
106. Wali, M., Harrison, R.F., Gow, P.J., *Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C*. Gut, 2002. **51**: p. 248.
107. Zeeh, J., Platt, D., *The aging liver: structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age*. Gerontology, 2002. **48**: p. 121–127.
108. Washburn, W.K., Johnson, L.B., Lewis, W.D., et al, *Graft function and outcome of older (> = 60 years) donor livers*. Transplantation, 1996. **61**: p. 1062–1066.
109. Busquets, J., Xiol, X., Figueras, J., et al., *The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival*. Transplantation, 2001. **71**: p. 1765–1771.
110. Grazi, G.L., Cescon, M., Ravaioli, M., et al., *A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation*. Am J Transplant, 2001. **1**: p. 61–68.
111. Nair, S., Thuluvath, P.J., *Does race-matched liver transplantation offer any graft survival benefit?* Transplant Proc, 2001. **33**: p. 1523–1524.

112. Maggard, M., Goss, J., Ramdev, S., et al, *Incidence of acute rejection in African-American liver transplant recipients*. Transplant Proc 1998. **30**: p. 1492-1494.
113. Keck, B.M., Bennett, L.E., Rosendale, J., et al, *Worldwide thoracic organ transplantation: A report from the UNOS/ISHLT International Registry for Thoracic Organ Transplantation*. Clin Transplant, 1999: p. 35-49.
114. Brooks, B.K., Levy, M.F., Jennings, L.W., et al., *Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation*. Transplantation, 1996. **62**: p. 1784-1787.
115. Ross, W., Solomon, H., Reese, J., et al *Beneficial effects of HLA-DR3 gene expression on renal allograft survival in black recipients*. Transplant Proc, 1993. **25**: p. 2408- 2410.
116. Koneru, B., Dikdan, G., *Hepatic steatosis and liver transplantation current clinical and experimental perspectives*. Transplantation, 2002. **73**(15): p. 325.
117. Busuttil, R.W., Tanaka, K., *The utility of marginal donors in liver transplantation*. Liver Transplantation, 2003. **9**(7): p. 651.
118. Angulo, P., *Nonalcoholic fatty liver disease and liver transplantation*. Liver Transplantation, 2006. **12**: p. 523–534.
119. Cameron, A., Busuttil, R.W., *AASLD/ILTS transplant course: is there an extended donor suitable for everyone?* Liver Transpl, 2005. **11**(Suppl 2): p. S2–S5.

120. D'Alessandro, A.M., Kalayoglu, M., Sollinger, H.W., et al, *The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation.* Transplantation 1991. **51**(1): p. 157.
121. Imber, C.J., Peter, S.D., Handa, A., et al, *Hepatic steatosis and its relationship to transplantation.* Liver Transplantation, 2002. **8**(5): p. 415.
122. Fromenty, B., Berson, A., Pessayre, D., *Microvesicular steatosis and steatohepatitis: role of mitochondrial dysfunction and lipid peroxidation.* J Hepatol, 1997. **26**(Suppl 1): p. 13-22.
123. Todo, S., Demetris, A.J., Makowka, L., et al., *Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration.* Transplantation, 1989. **47**: p. 903-905.
124. Fishbein, T., Fiel, M., Emre, S., et al, *Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool.* Transplantation, 1997. **64**: p. 248.
125. Portmann , B., Wight, D.G.D., *Pathology of liver transplantation (excluding rejection).* Liver Transplantation, 1987: p. 437-470.
126. Marsman, W.A., Wiesner, R.H., Rodriguez, L., et al, *Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival.* Transplantation, 1996. **62**: p. 1246.
127. Ureña, M.A., Moreno Gonzalez, E., Romero, C.J., et al, *An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation.* Hepatogastroenterology, 1999. **46**: p. 1164.

128. Selzner, M., Rudiger, H.A., Sindram, D., et al, *Mechanisms of ischemic injury are different in the steatotic and normal rat liver.* Hepatology, 2000. **32**(6): p. 1280.
129. Selzner, M., Clavien, P.A., *Fatty liver in liver transplantation and surgery.* Semin Liver Dis 2001. **21**(1): p. 105.
130. Salizzoni, M., Franchello, A., Zamboni, F., et al, *Marginal grafts: finding the correct treatment for fatty livers.* Transpl Int 2003. **16**(7): p. 486.
131. Starzl, T.E., Demetris, A.J., *Early Graft Function. In: A current problems in surgery classic. Liver Transplantation. A 31-Year Perspective.* Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, 1990: p. 43-56.
132. Markin, R.S., Wisecarver, J.L., Radio, S.J., et al. , *Frozen section evaluation of donor livers before transplantation.* Transplantation, 1993. **64**: p. 248-251.
133. Risby, T.H., Maley, W., Raymond, P.W., et al, *Evidence for free radical-mediated lipid peroxidation at reperfusion of human orthotopic liver transplants.* Surgery, 1994. **115**: p. 94-101.
134. Lettéron, P., Fromenty, B., Terris, B., et al, *Acute and chronic hepatic steatosis lead to in vivo lipid peroxidation in mice.* J Hepatol, 1996. **24**: p. 200-208.
135. Teramoto, K., Bowers, J.L., Khettry, U., et al, *A rat fatty liver transplant model.* Transplantation, 1993. **55**: p. 737-741.

136. Teramoto, K., Bowers, J.L., Kruskal, J.B., et al, *Hepatic microcirculatory changes after reperfusion in fatty and normal liver transplantation in the rat.* . Transplantation, 1993. **56**: p. 1076-1082.
137. Saibara, T., Himeno, H., Ueda, H., et al. , *Acute hepatic failure with swollen mitochondria and microvesicular fatty degeneration of hepatocytes triggered by free radical initiator.* Lab Invest, 1994. **70**: p. 517-524.
138. Cisneros, C., Guillén, F., Gómez, R., et al., *Analysis of warm ischemia time for prediction of primary nonfunction of hepatic graft.* Transplant Proc, 1991. **23**: p. 976.
139. McKeown, C.M., Edwards, V., Philips, M.J., et al, *Sinusoidal lining cell damage: the critical injury in cold preservation of liver allografts in the rat.* 1988. **46**: p. 178-191.
140. Hui, A., Kawasaki, S., Makuuchi, M., et al, *Liver injury following normothermic ischemia in steatotic rat liver.* Hepatology, 1994. **20**: p. 1287-1293.
141. Totsuka, E., Dodson, F., Urakami, A., et al, *Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia.* Liver Transp Surg, 1999. **5**: p. 421-428.
142. Prieto, M., Gómez, M.D., Berenguer, M., et al., *De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive*

- donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. Liver Transplantation, 2001. 7: p. 51-58.*
143. Grob, P., Jilg, W., Bornhak, H. et al., *Serological pattern 'anti-HBc alone': report on a workshop. J Med Virol 2000. 62: p. 450-455.*
 144. Boyacioglu, S., Arslan, H., Demirhan, B., Gur, G., Turan, M., Haberal, M., *Is there risk of transmitting hepatitis B virus in accepting hepatitis B core antibody-positive donors for living related liver transplantation? Transplant Proc, 2001. 33: p. 2082-2083.*
 145. Testa, G., Goldstein, R.M., Netto, G., et al, *Long-term outcomes of patients transplanted with livers from hepatitis C positive donors. Transplantation, 1998. 65: p. 925-929.*
 146. Marroquin, C.E., Marino, G., Kuo, P.C., et al, *Transplantation of Hepatitis C-positive livers in Hepatitis C-positive patients is equivalent to transplanting hepatitis C-negative livers. Liver Transplantation, 2001. 7: p. 762-768.*
 147. Cerutti, E., Stratta, C., Romagnoli, R. et al., *Bacterial- and fungal-positive cultures in organ donors: clinical impact in liver transplantation. Liver Transplant, 2006(12): p. 1253-1259.*
 148. Little, D., Farrell, J., Cunningham, P., et al, *Donor sepsis is not a contraindication to cadaveric organ donation. Q J Med, 1997. 90: p. 641-642.*
 149. Lumbreras, C., Sanz, F., Gonzalez, A., et al., *Clinical significance of donor-unrecognized bacteremia in the outcome of solid-organ transplant recipients. Clin Infect Dis, 2001. 33: p. 722-726.*

150. Zibari, G., Lipka, J., Zizzi, A., et al, *The use of contaminated donor organs in transplantation*. Clin Transplant, 2000. **14**: p. 397-400.
151. Cameron, A., Busuttil, R.W., *AASLD/ILTS transplant course: is there an extended donor suitable for everyone?* Liver Transplantation, 2005. **11**(Suppl 2): p. S2–S5.
152. *Statements and Recommendations on Non Heart-Beating Donors*. ETCO-Newsletter, Novembre, 1995. **13**(2).
153. Mulligan, D.C., Ready, K.S., Moss, A.A., *New preservation solutions for use in liver transplantation*. Curr Opin Org Transpl, 2004. **9**: p. 159-162.
154. Belzer, F.O., Southard, J.H., *Principles of solid-organ preservation by cold storage*. Transplantation, 1988. **45**: p. 673-676.
155. Kalayoglu, M., Sollinger, H.W., Stratta, R.J., et al., *Extended preservation of the liver for clinical transplantation*. Lancet, 1988. **1**: p. 617-619.
156. Gulian, J.M., Dalmaso, C., Desmoulin, F., et al., *Twenty-four-hour hypothermic preservation of rat liver with Euro-Collins and UW solutions. A comparative evaluation by ³¹P NMR spectroscopy, biochemical assays, and light microscopy*. Transplantation, 1992. **54**: p. 599-603.
157. Belzer, F.O., D'Alessandro, A.M., Hoffmann, R.M., et al., *The use of UW solution in clinical transplantation. A 4-year experience*. Ann Surg, 1992. **215**: p. 579-585.

158. Sánchez-Urdazpal, L., Gores, G., Ward, E., et al., *Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation*. Hepatology, 1992. **16**: p. 49-53.
159. Adam, R., Bismuth, H., Diamond, T., et al., *Effect of extended cold ischemia with UW solution on graft function after liver transplantation*. Lancet, 1992. **340**: p. 1373-1376.
160. Sutto, F., Brault, A., Lepage, R., et al., *Metabolism of hyaluronic acid by liver endothelial cells: effect of ischemia-reperfusion in the isolated perfused rat liver*. J Hepatol, 1994. **20**: p. 611-616.
161. Janssen H, J.P., Broelsch CE., *UW is superior to Celsior and HTK in the protection of human liver endothelial cells against preservation injury*. Liver Transplantation, 2004. **10**: p. 1514-1523.
162. Rougemont, O., Dutkowski, P., Clavien, P.A., *Biological modulation of liver ischemia-reperfusion injury*. Curr Opin Org Transpl, 2010. **15**(183-189).
163. Bessems, M., Doorschodt, B.M., van Vliet, A.K., van Gulik, T.M., *Improved rat liver preservation by hypothermic continuous machine perfusion using polysol, a new, enriched preservation solution*. Liver Transplantation, 2005. **11**: p. 539-546.
164. Guarrera, J.V., Henry, S.D., Samstein, B., et al., *Hypothermic machine preservation in human liver transplantation: The First Clinical Series*. Am J Transpl, 2009.

165. Lemasters, J.J., Thurman, R.G., *Reperfusion injury after liver preservation for transplantation*. Ann Rev Pharmacol Toxicol, 1997. **37**: p. 327.
166. Yadav, S.S., Sindram, D., Perry, D.K., et al, *Ischemic preconditioning protects the mouse liver by inhibition of apoptosis through a caspase-dependent pathway*. Hepatology, 1999. **30**(1223-1231).
167. Clavien, P.A., Yadav, S., Sindram, D., et al, *Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans*. Ann Surg, 2000. **232**: p. 155-162.
168. Rudiger, H.A., Clavien, P.A., *Tumor necrosis factor alpha, but not Fas, mediates hepatocellular apoptosis in the murine ischemic liver*. Gastroenterology, 2002. **122**: p. 202-210.
169. Farmer, D.G., Amersi, F., Kupiec-Weglinski, J.W., et al, *Current status of ischemia and reperfusion injury in the liver*. Transl Rev, 2000. **14**: p. 106.
170. Jaeschke, H., *Preservation injury: mechanisms, prevention and consequences*. J Hepatol, 1996. **25**(5): p. 774.
171. Fondevila, C., Bussutil, R.W., Kupiec-Weglinski, J.W., *Hepatic ischemia/reperfusion injury- a fresh look*. Exp Mol Pathol, 2003. **74**: p. 86.
172. Fujii, Y., Johnson, M.E., Gores, G.J., *Mitochondrial dysfunction during anoxia/reoxygenation injury of liver sinusoidal endothelial cells*. Hepatology, 1994. **20**: p. 177-185.

173. Marzi, I., Zhi, Z.N., Zimmerman, F.A., *Xanthine and hypoxanthine accumulation during storage may contribute to reperfusion injury following liver transplantation in the rat*. Transplant Proc, 1989. **21**: p. 1319-1320.
174. Carini, R., Autelli, R., Bellomo, G., et al., *Alterations of cell volume regulation in the development of hepatocyte necrosis*. Exp Cell Res, 1999. **248**: p. 280-293.
175. Gores, G.J., Nieminen, A.L., Wray, B.E., et al., *Intracellular pH during "chemical hypoxia" in cultured rat hepatocytes. Protection by intracellular acidosis against the onset of cell death*. J Clin Invest, 1989. **83**: p. 386-396.
176. Nishimura, Y., Romer, L.H., Lemasters, J.J., *Mitochondrial dysfunction and cytoskeletal disruption during chemical hypoxia to cultured rat hepatic sinusoidal endothelial cells: the pH paradox and cytoprotection by glucose, acidotic pH and glycine*. Hepatology, 1998. **27**: p. 1039-1049.
177. Ikeda, T., Yanaga, K., Kishikawa, K., et al., *Ischemic injury in liver transplantation: difference in injury sites between warm and cold ischemia in rats*. Hepatology, 1992. **16**: p. 454-461.
178. Caldwell-Kenkel, J.C., Thurman, R.G., Lemasters, J.J., *Selective loss of nonparenchymal cell viability after cold ischemic storage of rat livers*. Transplantation, 1988. **45**: p. 834-837.
179. Lu, Z., Dono, K., Gotoh, K., et al., *Participation of autophagy in the degeneration process of rat hepatocytes after transplantation*

following prolonged cold preservation. Arch Histol Cytol, 2005. **68**: p. 71-80.

180. Bilzer, M., Gerbes, A.L., *Preservation injury of the liver: mechanisms and novel therapeutic strategies. J Hepatol*, 2000. **32**: p. 508.
181. Kang, K.J., *Mechanism of hepatic ischemia/reperfusion injury and protection against reperfusion injury. Transplant Proc*, 2002. **34**: p. 2659.
182. Jaeschke, H., *Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2003. **284**(1): p. G15.
183. Lemasters, J.J., Thurman, R.G., *Reperfusion injury after liver preservation for transplantation. Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 1997. **37**: p. 327.
184. Jaeschke, H., *Mechanisms of reperfusion injury after warm ischemia of the liver. J Hepatobiliary Pancreat Surg*, 1998. **4**(4): p. 402.
185. Jaeschke, H., Farhood, A., *Neutrophil and Kupffer cell-induced oxidant stress and ischemia-reperfusion injury in rat liver. Am J Physiol*, 1991. **260**: p. G355-G362.
186. Jaeschke, H., Farhood, A., Bautista, A.P., et al., *Complement activates Kupffer cells and neutrophils during reperfusion after hepatic ischemia. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 1993. **264**: p. G801-G809.

187. Suzuki, S., Toledo-Pereyra, L.H., *Interleukin-1 and tumor necrosis factor production as the initial stimulants of liver ischaemia and reperfusion injury*. J Surg Res, 1994. **57**: p. 253.
188. Serracino-Inglott, F., Habib, N.A., Mathie, R.T., *Hepatic ischemia-reperfusion injury*. Am J Surg, 2001. **181**(2).
189. Colleti, L.M., Cortis, A., Lukacs, N., et al, *Tumor necrosis factor up-regulates intercellular adhesion molecule 1, which is important in the neutrophil dependent lung and liver injury associated with hepatic ischemia and reperfusion in the rat*. Shock, 1998. **10**: p. 180.
190. Cutrin, J.C., Perelli, M.G., Cavalieri, B., et al, *Microvascular dysfunction induced by reperfusion injury and protective effect of preconditioning*. Free Radic Biol Med, 2002. **33**(9): p. 1200.
191. Clemens, M.G., *Nitric oxide in liver injury*. Hepatology, 1999. **30**(1): p. 1.
192. Clavien, P.A., *Sinusoidal endothelial cell injury during hepatic preservation and reperfusion*. Hepatology, 1998. **28**(2): p. 281.
193. Sindram, D., Porte, R.J., Hoffma, M.R., et al et al, *Platelets induce sinusoidal endothelial cell apoptosis upon reperfusion of the cold ischemic rat liver*. Gastroenterology, 2000. **118**(1): p. 183-191.
194. Vollmar, B., Glasz, J., Menger, M.D., et al, *Leukocytes contribute to hepatic ischemia/reperfusion injury via intercellular adhesion molecule-1-mediated venular adherence*. Surgery, 1995. **117**(2): p. 195.

195. Soejima, Y., Yanaga, K., Nishizaki, T., et al, *Effect of especific neutrophil elastase inhibitor on ischemia/reperfusion injury in rat liver transplantation*. J Surg Res, 1999. **86**(1): p. 150.
196. Otsuka, M., Tkada, Y., Fukunaga, K., et al, *Activation of intracellular neutrophil elastase in the transplantation of ischemic liver*. Eur Surg Res, 2001. **33**(5-6): p. 355.
197. Eiserich, J.P., Hristova, M., Cross, C.E., et al, *Formation of nitric oxide-derived inflammatory oxidants by myeloperoxidase in neutrophils*. Nature, 1998. **391**(6665): p. 393.
198. Schön, M.R., Hunt, C.J., Pegg, D.E., et al., *The possibility of resuscitation livers after warm ischemia injury*. Transplant Proc, 1991. **23**: p. 2456-2458.
199. Takada, Y., Taniguchi, H., Fukunaga, K., et al., *Hepatic allograft procurement from non-heart-beating donors*. Transplantation, 1997. **63**: p. 369-373.
200. Cacciarelli, T.V., Keeffe, E.B., Moore, D.H., et al., *Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation*. Arch Surg, 1999. **134**: p. 25-29.
201. Schroeder, R.A., Johnson, L.B., Plotkin, J.S., et al., *Total blood transfusion and mortality after orthotopic liver transplantation*. Anesthesiology, 1999. **91**: p. 329-330.
202. Massicotte, L., Sassine, M.P., Lenis, S., et al, *Transfusion predictors in liver transplant*. Anesth Analg, 2004. **98**: p. 1245-1251.

203. Frasco, P.E., Poterack, K.A., Hentz, J.G., et al, *A comparison of transfusion requirements between living donation and cadaveric donation liver transplantation: Relationship to model of end-stage liver disease score and baseline coagulation status*. *Anesth Analg*, 2005. **101**: p. 30-37.
204. Xia, V.W., Du B., Braunfeld, M., et al, *Preoperative Characteristics and Intraoperative Transfusion and Vasopressor Requirements in Patients with Low vs. High MELD Scores*. *Liver Transplantation*, 2006. **12**: p. 614-620.
205. Hübscher, S.G., *Recurrent and de-novo disease in the liver allograft*. *Curr Opin Org Transpl*, 2006. **11**: p. 283-288.
206. Hübscher, S.G., *What is the long-term outcome of the time allograft?* *J Hepatol*, 2011. **55**: p. 702-717.
207. Berenguer, M., Wright, T.L., *Treatment of recurrence of hepatitis B in transplant patients*. *J Hepatol*, 2003. **39**(S): p. 190-193.
208. Schiff, E.R., Lai, C.L., Hadziyannis, S., et al, *Adefovir dipivoxil therapy for lamivudine-resistant hepatitis B in pre- and post- liver transplantation patients*. *Hepatology*, 2003. **38**(1419-1427).
209. Hadziyannis, S.J., Tassopoulos, N.C., Heathcote, E.J., et al, *Long-term therapy with adefovir dipivoxil for HBeAg-negative chronic hepatitis B*. *N Engl J Med*, 2005. **352**: p. 2673-2681.
210. Forman, L.M., Lewis, J.D., Berlin, J.A., et al, *The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation*. *Gastroenterology*, 2002. **122**: p. 889-896.

211. Machicao, V.I., Bonatti, H., Krishna, M., et al, *Donor age affects fibrosis progression and graft survival after liver transplantation for hepatitis C*. Transplantation, 2004. **77**: p. 84-92.
212. Firpi, R.J., Abdelmalek, M.F., Soldevila-Pico, C., et al, *One-year protocol liver biopsy can stratify fibrosis progression in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C infection*. Liver Transpl, 2004. **10**: p. 1240-1247.
213. Neumann, U.P., Berg, T., Bahra, M., et al, *Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: A 10-year follow-up*. Transplantation, 2004. **77**: p. 226-231.
214. Berenguer, M., Ferrel, L., Watson, L., et al, *HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years*. J Hepatol, 2000. **32**: p. 673-684.
215. Charlton, M., *The impact of advancing donor age on histologic recurrence of hepatitis C infection: the perils of ignored maternal advice*. Liver Transpl, 2003. **9**: p. 535-537.
216. Berenguer, M., Prieto, M., San Juan, F., et al, *Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients*. Hepatology, 2002. **36**: p. 202-210.
217. Wright, T.L., *How can we identify better those with recurrent hepatitis C who will respond to therapy? What are the optimal treatment regimen and treatment duration?* Liver Transpl, 2003. **9(s)**: p. 109-13.

218. Hadziyannis, S.J., Sette, H. Jr., Morgan, T.R., et al, *Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: A randomized study of treatment duration and ribavirin dose*. Ann Intern Med, 2004. **140**: p. 346-355.
219. Rosenberg, P.M., Farrell, J.J., Abraczinskas, D.R., et al, *Rapidly progressive fibrosing cholestatic hepatitis–hepatitis C virus in HIV coinfection*. Am J Gastroenterol, 2002. **97**: p. 478-483.
220. Busuttil, R.W., Farmer, D.G., Yersiz, H., et al, *Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: A single-center experience*. Ann Surg, 2005. **241**: p. 905-916.
221. Facciuto, M., Heidt, D., Guarrera, J., et al, *Retransplantation for late liver graft failure: Predictors of mortality*. Liver Transplantation, 2000. **6**: p. 174-179.
222. McCashland, T.M., *Retransplantation for recurrent hepatitis C: Positive aspects*. Liver Transpl, 2003. **9**(S): p. 67-72.
223. Sánchez, E.Q., Levy, M.F., Goldstein, R.M., et al, *The changing clinical presentation of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation*. Transplantation, 2003. **76**: p. 1583-1588.
224. Sylvestre, P.B., Batts, K.P., Burgart, L.J., et al, *Recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation: Histologic estimate of incidence and natural history*. Liver Transplantation, 2003. **9**: p. 1086-1093.

225. Sanchez, E.Q., Levy, M.F., Goldstein, R.M., et al, *The changing clinical presentation of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation*. Transplantation, 2003. **76**: p. 1583-1588.
226. Neuberger, J., Gunson, B., Hubscher, S., et al, *Immunosuppression affects the rate of recurrent primary biliary cirrhosis after liver transplantation*. Liver Transpl, 2004. **10**(488-491).
227. Renz, J.F., Ascher, N.L., *Liver transplantation for nonviral, nonmalignant diseases: Problem of recurrence*. World J Surg, 2002. **26**: p. 247-256.
228. Graziadei, I.W., *Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation*. Liver Transpl, 2002. **8**: p. 575-581.
229. Graziadei, I.W., *Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation*. Liver Transplantation, 2002. **8**: p. 575-581.
230. Maheshwari, A., Yoo, H.Y., Thuluvath, P.J., *Long-term outcome of liver transplantation in patients with PSC: A comparative analysis with PBC*. Am J Gastroenterol, 2004. **99**: p. 538-542.
231. Sheng, R., Campbell, W.L., Zajko, A.B., et al, *Cholangiographic features of biliary strictures after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: Evidence of recurrent disease*. Am J Roentgenol, 1996. **166**: p. 1109-1113.
232. Mieli-Vergani, G., Vergani, D., *De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation*. J Hepatol, 2004. **40**: p. 3-7.
233. Aguilera, I., Wichmann, I., Sousa, J.M., et al, *Antibodies against glutathione S-transferase T1 (GSTT1) in patients with de novo*

- immune hepatitis following liver transplantation*. Clin Exp Immunol, 2001. **126**: p. 535-539.
234. Salcedo, M., Rodríguez-Mahou, M., Rodríguez Sainz, C., et al, *Risk factors for developing de novo autoimmune hepatitis associated with anti-glutathione S-transferase T1 antibodies after liver transplantation* Liver Transplantation, 2009. **15**: p. 530-539.
 235. Neuberger, J., Schulz, K.H., Day, C., et al, *Transplantation for alcoholic liver disease*. J Hepatol, 2002. **36**: p. 130-137.
 236. Pageaux, G.P., Bismuth, M., Perney, P., et al, *Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: Does it matter?* J Hepatol, 2003. **38**: p. 629-634.
 237. Bellamy, C.O., DiMartini, A.M., Ruppert, K., et al, *Liver transplantation for alcoholic cirrhosis: Long term follow-up and impact of disease recurrence*. Transplantation, 2001. **72**: p. 619-626.
 238. Gish, R.G., Lee, A., Brooks, L., et al, *Long-term follow-up of patients diagnosed with alcohol dependence or alcohol abuse who were evaluated for liver transplantation*. Liver Transpl, 2001. **7**: p. 581-587.
 239. Cuadrado, A., Fabrega, E., Casafont, F., et al, *Alcohol recidivism impairs long-term patient survival after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease*. Liver Transpl, 2005. **11**: p. 420-426.

240. Sanjeevi, A., Lyden, E., Sunderman, B., et al, *Outcomes of liver transplantation for cryptogenic cirrhosis: A single-center study of 71 patients*. Transplant Proc, 2003. **35**: p. 2977-2980.
241. Contos, M.J., Cales, W., Sterling, R.K., et al, *Development of nonalcoholic fatty liver disease after orthotopic liver transplantation for cryptogenic cirrhosis*. Liver Transpl, 2001. **7**: p. 363-373.
242. Adam, R., Del Gaudio, M., *Evolution of liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2003. **39**: p. 888-895.
243. Benckert, C., Jonas, S., Thelen, A., et al, *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: prognostic parameters*. Transplant Proc, 2005. **37**: p. 1693-1694.
244. Florentino, M., Altimari, A., Ravaioli, M., et al, *Predictive value of biological markers for hepatocellular carcinoma patients treated with orthotopic liver transplantation*. Clin Cancer Res, 2004. **10**: p. 1789-1795.
245. Gross-Goupil, M., Riou, P., Emile, J.F., et al., *Analysis of chromosomal instability in pulmonary or liver metastases and matched primary hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation*. Int J Cancer, 2003. **104**: p. 745-751.
246. Guzman, G., Alagiozian-Agelova, V., Layden-Almer, J.-E., et al, *P53, Ki-67, and serum alpha feto-protein as predictors of hepatocellular carcinoma recurrence in liver transplant patients*. Mod Pathol, 2005. **18**: p. 1498-1503.

247. Welling, T.H., Heidt, D.G., Englesbe, M.J., et al, *Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: effect of donor, recipient, and technical factors*. Liver Transplantation, 2008. **14**: p. 73-80.
248. Greif, F., Bronsther, O.L., Van Thiel, D.H., et al, *The incidence, timing, and management of biliary complications after orthotopic liver transplantation*. Ann Surg, 1994. **219**: p. 40-45.
249. Thuluvath, P., Pfau, P., Kimmey, M., et al, *Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy*. Endoscopy, 2005. **37**: p. 857.
250. López, R.R., Benner, K.G., Ivancev, K., et al, *Management of biliary complications after liver transplantation*. Am J Surg, 1992. **163**: p. 519-524.
251. Johnston, T.D., Gates, R., Reddy, K.S., et al, *Nonoperative management of bile leaks following liver transplantation*. Clin Transplant, 2000. **14**: p. 365-369.
252. Verdonk, R.C., Buis, C.I., Porter, R.J., et al, *Anastomotic biliary strictures after transplantation: causes and consequences*. Liver Transplantation, 2006. **12**: p. 726-736.
253. Mahajani, R.V., Cotler, S.J., Uzor, F., *Efficacy of endoscopic management of anastomotic biliary strictures after liver transplantation*. Endoscopy, 2000. **32**: p. 943-949.

254. Schwartz, D.A., Pettersen, B.T., Poterucha, J.J., et al, *Endoscopic therapy of anastomotic bile duct strictures occurring after liver transplantation*. Gastrointest Endosc, 2000. **51**: p. 169-174.
255. Colonna, J.O., Shaked, A., Gomes, A.S., et al, *Biliary strictures complicating liver transplantation*. Ann Surg, 1992. **216**: p. 344-350.
256. Fernández-Merino, F.J., Nuño-Garza, J, López-Hervás, P., el al, *Survival and complication rates in liver transplantation patients showing primary dysfunction versus normofunction*. Transplant Proc, 2003. **35**: p. 1815-1817.
257. Busquets, J., Figueras, J., Serrano, T., et al, *Postreperfusion Biopsy Changes Predict Biliary Complications After Liver Transplantation*. Transplant Proc, 2002. **34**: p. 256-258.
258. Baccarani, U., Adani, G.L., Isola, M., et al., *Steatosis of the Graft Is a Risk Factor for Posttransplantation Biliary Complications*. Transplant Proc, 2009. **41**: p. 1313-1315.
259. Ijaz, S., Yang, W., Winslet, M.C., et al, *Impairment of hepatic microcirculation in fatty liver*. Microcirculation, 2003. **10**: p. 447.
260. Nalpus, B., Vassault, A., Charpin, S. , et al., *Serum mitochondrial aspartate aminotransferase as a marker of chronic alcoholism: diagnostic value and interpretation in a liver unit*. Hepatology, 1986. **6**: p. 608-613.
261. Kaplan, M.M., *Serum alkaline phosphatase-another piece is added to the puzzle*. Hepatology, 1986. **6**: p. 526-531.

262. Reichling, J.J., Kaplan, M.M., *Clinical use of serum enzymes in liver disease*. Dig Dis Sci, 1988. **33**: p. 1601-1614.
263. Mullock, B.M.I., F.S., Hinton, R.H., *Bile 5'-nucleotidase in the serum of jaundiced rats*. Clin Chim Acta, 1977. **70**(1): p. 129-140.
264. Yamada, S., Mak, K.M., Lieber, C.S. , *Chronic ethanol consumption alters rat liver plasma membranes and potentiates release of alkaline phosphatase*. Gastroenterology. **88**: p. 1799-1806.
265. Sunderman, F.W., *The clinical biochemistry of 5'-nucleotidase*. Ann Clin Lab Sci, 1990. **20**: p. 123-139.
266. Forrest, J.A.H., Finlayson, N.D.C., Adjepon-Yamoak, K.K., et al, *Antipyrine, paracetamol, and lignocaine elimination in chronic liver disease*. Br Med J, 1977. **1**: p. 1384-1387.
267. Oellerich, M., Raude, E. Burdelski, et al., *Monoethylglycinexylidide formation kinetics: a novel approach to assessment of liver function*. J Clin Chem Clin Biochem, 1987. **25**: p. 845-853.
268. Burdelski, M., Oellerich, M, Raude, E. Lamesch, P., Ringe, B., Raith, H., et al, *A novel approach to assessment of liver function in donors*. Transplant Proc, 1988. **1**(Suppl 1): p. 591-593.
269. Oellerich, M., Burdelski, M., Ringe, B., et al., *Lignocaine metabolite formation as measure of pre-transplant liver function*. Lancet, 1989: p. 640-642.
270. Hepner, G.W., Vessell, E.S., *Assessment of aminopyrine metabolism in man after oral administration of ¹⁴C-aminopyrine. Effects of*

phenobarbital, disulfiram and portal cirrosis. N Engl J Med, 1974(291): p. 1384-1388.

271. Oakland, C.D., Hickman, R., Terblanche, J., *The aminopyrine breath test predicts the outcome of hepatic transplantation in pigs.* Hepatology, 1989. **9**: p. 602-605.
272. Di Campli, C., Angelidi, G., Armuzzi, A., Nardo, B., et al, *Quantitative evaluation of liver function by the methionine and aminopyrine breath tests in the early stages of liver transplantation.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2003. **15**: p. 727-732.
273. Breen, K.J., Bury, R.W., Calder, I.V., Desmond, P.V., Peters, M., Mashford, M.L., *A [¹⁴C] phenacetin breath test to measure hepatic function in man.* Hepatology, 1984. **4**: p. 47-52.
274. Schoeller, D.A., Baker, A.L., Monroe, P.S., et al, *Comparison of different methods of expressing results of the aminopyrine breath test.* Hepatology, 1982. **2**: p. 455-462.
275. George, J., Murray, M., Byth, K., et al, *Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease.* Hepatology, 1995. **21**: p. 120-128.
276. Jiang, Z., Dragin, N., Jorge-Nebert, L.F., et al, *Search for an association between the human CYP1A2 genotype and CYP1A2 metabolic phenotype.* Pharmacogenet Genomics, 2006. **16**: p. 359-367.
277. Matsumoto, K., Suehiro, M., Iio, M., et al, *[¹³C]methacetin breath test for evaluation of liver damage.* Dig Dis Sci, 1987. **32**: p. 344-348.

278. Braden, B., Faust, D., Sarrazin, U., et al, *C-methacetin breath test as liver function test in patients with chronic hepatitis C virus infection*. Aliment Pharmacol Ther, 2005. **21**: p. 179-185.
279. Stockmann, M., Lock, J.F., Riercke, B., et al, *Prediction of postoperative outcome after hepatectomy with a new bedside test for maximal liver function capacity*. Ann Surg, 2009. **250**: p. 119-125.
280. Grant, D.M., Tang, B.K., Kalow, W. , *Variability in caffeine metabolism*. Clin Pharmacol Ther, 1983. **33**: p. 591-602.
281. Statland, B.E., Demas, T., Danis, M., *Caffeine accumulation associated with alcoholic liver disease*. N Engl J Med, 1976. **295**(110-111).
282. Renner, E., Wietholtz, H., Hugnenin, P., et al, *Caffeine: A model compound for measuring liver function*. Hepatology, 1984. **1**: p. 38-46.
283. Klooste, M.J., Welsh, M.B., Balistreri, W.F., et al, *Caffeine clearance rate in children with liver disease*. Gastroenterology, 1986. **90**(1495).
284. Hepner, G.W., Vessell, E.S., Lipton, A., et al, *Disposition of aminopyrine, antipyrine, diazepam, and indocyanine green in patients with liver disease or on anticonvulsant drug therapy: diazepam breath test and correlation in drug elimination*. J Lab Clin Med, 1977. **90**: p. 440-456.
285. Watkins, P.B., Murray, S.A., Winkelman, L.G., et al, *Erythromycin breath test as an assay of glucocorticoid-inducible liver cytochromes*

- P-450. Studies in rats and patients. J Clin Invest, 1989. 83: p. 688-697.*
286. Schmidt, L.E., Olsen, A.K., Stentoft, K., et al., *Early post-operative erythromycin breath test correlates with hepatic cytochrome P4503A activity in liver transplant recipients. Clin Pharmacol Ther, 2001. 70: p. 446-454.*
 287. Henderson, J.N., Kutner, M.H., Bain, R.P., *First-order clearance of plasma galactose: the effect of liver disease. Gastroenterology, 1982. 83: p. 1090-1096.*
 288. Saadeh, S., Behrns, P.W., Parsi, M.A., et al., *The utility of the 13C-galactose breath test as a measure of liver function. Aliment Pharmacol Ther, 2003. 18: p. 995-1002.*
 289. Mion, F., Geloën, A., Minaire, Y., *Effects of ethanol and diabetes on galactose oxidative metabolism and elimination in rats. Can J Physiol Pharmacol, 1999. 77: p. 182-187.*
 290. Burke, P.A., Stack, J.A., Wagner, D., et al., *L-[1-(13)C] Phenylalanine oxidation as a measure of hepatocyte functional capacity in end-stage liver disease. Am J Surg, 1997. 173: p. 270-273.*
 291. Kobayashi, T., Imamura, H., Takayama, T., et al., *The role of preoperative phenylalanine breath test in hepatectomy. Hepatogastroenterology, 2003. 50: p. 1124- 1127.*
 292. Lauterburg, B.H., Liang, D., Schwarzenbach, F.A., et al, *Mitochondrial dysfunction in alcoholic patients as assessed by breath analysis. Hepatology, 1993. 17(418-22).*

293. Mion, F., Rousseau, M., Blazier, J.L., et al, *Human hepatic macrovesicular steatosis: a noninvasive study of mitochondrial ketoisocaproic acid decarboxylation*. Metabolism, 1995. **44**: p. 699-700.
294. Lauterburg, B.H., Grattagliano, I., Gmur, R., et al, *Noninvasive assessment of the effect of xenobiotics on mitochondrial function in human being: studies with acetylsalicylic acid and ethanol with the use of the carbon 13-labeled ketoisocaproate breath test*. J Lab Clin Med, 1995. **125**: p. 378-383.
295. Lieber, C.S., *Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism*. Clin Chim Acta, 1997. **257**: p. 59-84.
296. Honkoop, P., De Man, R.A., Scholte, H.R., et al, *Effect of lamivudine on morphology and function of mitochondria in patients with chronic hepatitis B*. Hepatology, 1997. **26**: p. 211-215.
297. Gabe, S.M., Bjarnason, I., Tolou-Ghamari, Z., et al, *The effect of tacrolimus (FK506) on intestinal barrier function and celular energy production in human*. Gastroenterology, 1998. **115**: p. 67-74.
298. Armuzzi, A., Marcoccia, S., Zocco, M. A. et al., *Non-invasive assessment of human hepatic mitochondrial function through the 13C-methionine breath test*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2000. **35**: p. 650-653.
299. Milazzo, L., Piazza, M., Sangaletti, O., et al. , *[¹³C] Methionine breath test: a novel method to detect antiretroviral drug-related mitochondrial toxicity*. J Antimicrob Chemoth, 2005. **55**: p. 84-89.

300. Spahr, L., Negro, F., Rubbia-Brandt, L. et al., *Acute valproate-associated microvesicular steatosis: could the [13C]methionine breath test be useful to assess liver mitochondrial function?* Digestive Diseases and Sciences, 2001. **46**: p. 2758–61.
301. Armuzzi, A., Marcoccia, S., Zocco, M. A. et al., *Non- invasive assessment of human hepatic mitochondrial function through the 13C-methionine breath test.* Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2000. **35**: p. 650-653.
302. Fox, I.J., Brooker, L.G.S., Heseltine, D.W., Wood, E.H., *A new dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation.* Circulation, 1956. **14**: p. 937-938.
303. Koneru, B., Leevy, C.B., Klein, K.M., Zweil, P., *Clearance of indocyanine green in the evaluation of liver donors.* Transplantation, 1994. **58**: p. 729-731.
304. Tsubono, T., Todo, S., Jabbour, N., et al, *Indocyanine green elimination test in orthotopic liver recipients.* Hepatology, 1996. **24**: p. 1165-1171.
305. Shinohara, H., Tanaka, A., Kitai, T., et al, *Direct measurement of hepatic indocyanine green clearance with near-infrared spectroscopy: separate evaluation of uptake and removal.* Hepatology, 1996. **23**: p. 137-144.

306. Benya, R., Quintana, J., Brundage, B., *Adverse reactions to indocyanine green: a case report and a review of the literature*. Cath and cardiovas diag, 1989. **17**: p. 231-33.
307. Hunton, D.B., Bollman, J.L., Hoffman, H.N., *Studies of hepatic function with indocyanine green*. Gastroenterology, 1960. **39**: p. 713.
308. Moody, F.G., Rikkers, L. F., Aldrete, J.S., *Estimation of the funtional reserve of human liver*. Ann Surg, 1974(180): p. 592-98.
309. Jacob, S., Roukonen, E., Takala, J., *Assessment of the adequacy of systemic and regional perfusion after cardiac surgery*. Br J Anaesth, 2000. **84**: p. 571-7.
310. Montgomery, P.R., Sitar, D. S., *Hepatic uptake of indocyanine green and perfusion rate in rats: effect of age and albumin concentration*. Can J Physiol Pharmacol, 1988. **66**: p. 592-95.
311. Lomri, N., Fitz, G.F., Scharschmidt, B.F., *Hepatocellular transport: role of ATP-binding cassette proteins*. Semin Liver Dis, 1996. **16**: p. 201-210.
312. Kisch, H., Leucht, S., Lichtwarck-Aschoff, M., et al, *Accuracy and reproducibility of the measurement of actively circulating blood volume with an integrated fiberoptic monitoring system*. Crit Care Med, 1995. **23**: p. 885-93.
313. Gottlieb, M.E., Stratton, H.H., Newell, J.C., et al, *Indocyanine green: its use as an early indicator of hepatic dysfunction following injury in man*. Arch Surg, 1984. **119**(3): p. 264-268.

314. Oellerich, M., Burdelski, M., Lautz, H.U., et al. , *Assessment of pretransplant prognosis in patients with cirrosis*. Transplantation, 1991. **51**: p. 801-6.
315. Sakka, S.G., Reinhert, K., Meier-Hellmann, A., *Comparision between invasive and non-invasive measurement of indocyanine-green plasma disappearance rate in critically ill patients with mechanical ventilation and stable haemodynamics*. Intensive Care Med, 2000. **26**: p. 1553-6.
316. Kimura, S., Yoshioka, T., Shibuya, M., Sakano, T., Tanaka, R., Matsumaya, S., *Indocyanine green elimination rate detects hepatocellular dysfunction early in septic shock and correlatos with survival*. Crit Care Med, 2001. **29**: p. 1159-63.
317. Iijima, T., Aoyagi, T., Iwao, Y., et al, *Cardiac output and circulating blood volume analysis by pulse dyedenstitometry*. J Clin Monit, 1997. **13**: p. 81-9.
318. Cherrik, G.R., Stein, S.W., Leevy, C.M., et al, *Indocyanine green: Observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction*. J Clin Invest, 1960. **31**: p. 592-600.
319. Feng, S., Goodrich, N.P., Bragg-Gresham, J.L., et al, *Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index*. Am J Transpl, 2006. **6**: p. 783.
320. Deschênes, M., Belle, S.H., Krom, R.A.F., et al, *Early allograft dysfunction after liver transplantation: A definition of predictors of outcome*. Transplantation, 1998. **66**(3): p. 302-310.

321. Shaw, B.W., Wood, P., *Improved results with retransplantation of the liver*. Transplant Proc, 1989. **21**: p. 2407.
322. Olthoff, K.M., Kulik, L., Samstein, B., et al, *Validation of a Current Definition of Early Allograft Dysfunction in Liver Transplant Recipients and Analysis of Risk Factors*. Liver Transplantation, 2010. **16**: p. 943-949.
323. Okochi, O., Kaneko, T., Sugimoto, H., et al, *ICG pulse spectrophotometry for perioperative liver function in hepatectomy*. J Surg Res, 2002. **103**: p. 109-13.
324. Ohwada, S., Kawate, S., Hamada, K., et al, *Perioperative real-time monitoring of indocyanine green clearance by pulse spectrophotometry predicts remnant liver functional reserve in resection of hepatocellular carcinoma*. Br J Surg, 2006. **93**: p. 339-46.
325. Sugimoto, H., Okochi, O., Hirota, M, et al, *Early detection of liver failure after hepatectomy by indocyanine green elimination rate measured by pulse dye-densitometry*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2006. **13**: p. 543-8.
326. Imamura, H., Sano, K., Sugawara, Y., et al, *Assesment of hepatic reserve for indication of hepatic resection: decision tree incorporating indocyanine green test*. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2005. **12**: p. 16-22.
327. Faybik, P., Krenn, C.G., Baker, A., et al, *Comparison of Invasive and Noninvasive Measurement of plasma Disappearance Rate of*

- Indocyanine Green in Patients Undergoing Liver Transplantation: A Prospective Investigator-Blinded Study.* Liver Transplantation, 2004. **10**(8): p. 1060-1064.
328. Levesque, E., Saliba, F., Benhamida, S., et al, *Plasma Disappearance Rate of Indocyanine Green: A Tool To Evaluate Early Graft Outcome After Liver Transplantation.* Liver Transplantation, 2009. **15**: p. 1358-1364.
329. Escorsell, À., Mas, A., Ferná,dez, J., et al, *Limitations of Use of the Noninvasive Clearance of Indocyanine Green as a Prognostic Indicator of Graft Function in Liver Transplantation.* Transplant Proc, 2012. **44**: p. 1539-1541.
330. Olmedilla, L., Pérez-Peña, J.M., Ripoll, C., et al, *Early Noninvasive Measurement of the Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate Accurately Predicts Early Graft Dysfunction and Mortality After Deceased Donor Liver Transplantation.* Liver Transplantation, 2009. **15**: p. 1247-1253.
331. Yamanaka, N., Okamoto, E., Kato, T., et al, *Usefulness of monitoring the ICG retention rate as an early indicator of allograft function in liver transplantation.* Transplant Proc, 1992. **24**: p. 1614-1617.
332. Krenn, C.G., Schäfer, B., Berlakovich, G.A., et al, *Detection of graft nonfunction after liver transplantation by assessment of indocyanine green kinetics.* Anesth Analg, 1998. **87**: p. 34-36.

333. Jalan, R., Plevris, J.N., Finlayson, N.D., et al, *A pilot study of indocyanine green clearance as an early predictor of graft function.* Transplantation, 1994. **58**: p. 196-200.
334. Saatvett, K., Dragsund, M., Nordstrand, K., *Mini-invasive coronary artery bypass grafting.* Ann Thorac Surg, 1996. **62**: p. 1244-5.
335. Diegeler, A., Falk, V., Walther, T., et al, *Minimally invasive coronary-artery bypass surgery without extracorporeal circulation.* N Engl J Med, 1997. **336**: p. 1454.
336. Barner, H.B., Standeven, J.W., Reese, J., , *Twelve years' experience with internal mammary artery for coronary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1985. **90**: p. 668-75.
337. Barner, H.B., *Coronary flow reserve: physiologically important, operatively altered, and clinically emerging.* Ann Thorac Surg, 1988. **45**: p. 469-70.
338. Calaflore, A.M., Di Giammarco, G., Teodori, G., et al, *Left anterior descending coronary artery grafting via left anterior small thoracotomy without cardiopulmonary bypass.* AJR, 1996. **168**: p. 1073-1080.
339. Benetti, F.J., Ballester, C., Sani, G., Boonstra, P., et al, *Video assisted coronary bypass surgery.* J Card Surg, 1995. **10**: p. 620-25.
340. Pratschke, S., Meimarakis, G., Mayr, S., el al., *Arterial blood flow predicts grafy survival in liver transplant patients.* Liver Transplantation 2011. **17**(4): p. 436-445.

341. Lutt, W.W., *Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy: vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction*. Hepatol Res, 2007. **37**: p. 891-903.
342. Moench, C., Moench, K., Lohse, A.W., et al, *Prevention of ischemic-type biliary lesions by arterial back-table pressure perfusion*. Liver Transplantation, 2003. **9**: p. 285-289.
343. Rappaport, A.M., *Hepatic blood flow: morphologic aspects and physiologic regulation*. Int Rev Physiol, 1980. **21**: p. 1-63.
344. Lutt, W.W., Greenway, C.V., *Conceptual review of the hepatic vascular bed*. Hepatology, 1987. **7**: p. 952-963.
345. Lutt, W.W., *Role and control of the hepatic artery*. New York Raven Press, 1981: p. 203-226.
346. Lutt, W.W., Legare, D.J., Ezzat, W.R., *Quantitation of the hepatic arterial buffer response to grade changes in portal blood flow*. Gastroenterology, 1990. **98**: p. 1024-1028.
347. Iwakiri, Y., Groszmann, R.J., *Vascular endothelial dysfunction in cirrhosis*. J Hepatol, 2007. **46**: p. 927-934.
348. Henderson, J.M., Gilmore, G.T., Mackay, G.J., et al, *Hemodynamics during liver transplantation: the interactions between cardiac output and portal venous and hepatic arterial flows*. Hepatology, 1992. **16**: p. 715-718.

349. Iwao, T., Toyonaga, A., Shigemori, H., et al, *Hepatic artery hemodynamic responsiveness to altered portal blood flow in normal and cirrhotic livers*. Radiology, 1996. **200**: p. 793-798.
350. Payen, D.M., Fratacci, M.D., Dupuy, P., et al, *Portal and hepatic arterial blood flow measurement of human transplanted liver implanted Doppler probes: interest for early complications and nutrition*. Surgery, 1990. **107**: p. 417-427.
351. Eipel, C., Abshagen, K., Vollmar, B., *Regulation of hepatic blood flow: The hepatic arterial buffer responsive revisited*. World J Gastroenterology, 2010. **16**(48): p. 6046-6057.
352. Kelly, D.M., Zhu, X., Shiba., H., et al., *Adenosine restore the hepatic artery buffer response and improves survival in a porcine model of small-for-size syndrome*. Liver Transplantation, 2009. **15**: p. 1448-1457.
353. Quintini, C., Hirose, K., Hashimoto, K., et al, " *Splenic artery steal syndrome" is a misnomer: the cause is portal hyperperfusion, not arterial siphon*. Liver Transplantation, 2008. **14**: p. 374-379.
354. Mogl, M.T., Nüsler, N.C., Presser, S.J., et al, *Evolving experience with prevention and treatment of splenic artery syndrome after orthotopic liver transplantation*. Transpl Int, 2010. **23**: p. 831-841.
355. Tanaka, K., Ogura, Y., " *Small-for-size-graft" and " small-for-size-syndrome" in living donor liver transplantation*. Yonsei Med J, 2004. **45**: p. 1089-1094.

356. Sato, Y., Yamamoto, S., Oya, H., et al, *Splenectomy for reduction of excessive portal hypertension after adult living related donor liver transplantation*. Hepatogastroenterology, 2002. **49**: p. 1652-1655.
357. Marín-Gómez, L.M., Bernal-Bellido, C., Alamo-Martínez, J.M., et al, *Intraoperative Hepatic Artery Blood Flow Predicts Early Hepatic Artery Thrombosis After Liver Transplantation*. Transplant Proc, 2012. **44**: p. 2078-2081.
358. Leevy, C.M., Leevy, C.B., Howard, M.M., *Indocyanine green and the liver*. Problems in Liver Disease, New York: Stratton, 1979: p. 42-52.
359. Goldfarb, G., Debaene, B., Ang, E.T., et al, *Hepatic blood flow in human during isofluorane-N2O and halothane, enflurane, and isoflurane in presence of hypoxia*. Anesth Analg, 1990. **71**: p. 349-53.
360. Johnson, D.J., Muhlbacher, F., Wilmore, D.W., *Measurement of hepatic blood flow*. J Surg Res, 1985. **39**: p. 470-481.
361. Sanni, A., Asher, J., Wilson, C., et al, *Predisposing Factors for Biliary Complications Following Liver Transplantation*. Transplant Proc, 2006. **38**: p. 2677-2678.
362. Li, S., Stratta, R.J., Langnas, A.N., et al, *Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver trasnplantation*. Am J Surg, 1992. **164**: p. 536-540.
363. Starzl, T.E., Putnam, C.W., Hansbrough, J.F., et al, *Biliary complications after liver transplantation with special reference to the biliary cast syndrome and techniques of secondary duct repair*. Surgery, 1977. **81**: p. 212.

364. Calne R.C., M., P., Portmann, B., et al, *Observations on preservation, bile drainage and rejection in 64 human orthotopic liver allograft.* Ann Surg, 1977. **186**: p. 282.
365. Koneru, B., Sterling, M.J., Bahramipour, P.F., *Bile duct strictures after liver transplantation a changing landscape of the Achilles's heel.* Liver Transpl, 2006. **12**: p. 702-704.
366. Turrión, V.S., Alvra, L.G., Jiménez, M., et al, *Management of Biliary Complications Associated With Liver Transplantation: 13 Years of Experience.* Transplant Proc, 1999. **31**: p. 2392-2393.
367. Lladó, L., Fabregat, J., Ramos, E., et al, *Complicaciones biliares tras el trasplante hepático.* Cir Esp, 2012. **90**(1): p. 4-10.
368. Guichelaar, M.M., Benson, J.T., Malinchoc, M., et al, *Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation.* Am J Transpl, 2003. **3**: p. 885-90.
369. Buis, C.I., Geuken, E., Visser, D.S., Kuipers, F., Haagsma, E.B., Verkade, H.J., et al, *Altered bile composition after liver transplantation is associated with the development of nonanastomotic biliary strictures.* J Hepatol, 2009. **50**: p. 69-79.
370. Buis, C.I., Hoekstra, H., Verdonk, R.C., Porte, R.J., *Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation.* J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2006. **13**: p. 517-24.
371. Clavien, P.A., Barkun, J., Oliveira, M., et al, *The Clavien-Dindo Classification of Surgical Complications.* Ann Surg, 2009. **250**(2): p. 187-196.

372. Lee, H.W., Suh, K., Shin, W.Y., et al, *Classification and Prognosis of Intrahepatic Biliary Stricture After Liver Transplantation*. Liver Transplantation, 2007. **13**: p. 1736-1742.
373. Koneru, B., Sterling, M.J., Bahramipour, P.F., *Bile duct strictures after liver transplantation a changing landscape of the Achilles's heel*. Liver Transplantation, 2006. **12**: p. 702-704.
374. Lladó, L., Fabregat, J., Ramos, E., et al, *Papel de la cirugía en el manejo de las complicaciones biliares tras el trasplante hepático*. Cir Esp, 2010. **87**(6): p. 364-371.
375. Sanna, C., Saracco, G.M., Reggio, D., et al, *Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Patients With Biliary Complications After Orthotopic Liver Transplantation: Outcomes and Complications*. Transplant Proc, 2009. **41**: p. 1319-1321.
376. Gaudio, E., Franchitto, A., Pannarale, L., et al, *Cholangiocytes and blood supply*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(22): p. 3546-3552.
377. Strazzabosco, M., Fabris, L., *Functional Anatomy of Normal Bile Ducts*. The Anatomical Record, 2008. **291**: p. 653-660.
378. Gaudio, E., Pannarale, L., Carpino, F., et al, *Microcorrosion casting in normal and pathological biliary tree morphology*. Scanning Microsc, 1988. **2**: p. 471-475.
379. Ferraz-Neto, B.H., Meira-Filho, S.R., Hidalgo, R., et al, *Correlation Between Graft Arterial Anatomy and Biliary Complications After Liver Transplantation*. Transplant Proc, 2007. **39**: p. 2514-2515.

380. Gaudio, E., Onori, P., Pannarale, L., et al, *Hepatic Microcirculation and peribiliary plexus in experimental biliary cirrhosis: Morphological study*. Gastroenterology, 1996. **111**: p. 1118-1124.
381. Polimeno, L., Azzarone, A., Zeng, Q.H., et al, *Cell proliferation and oncogene expresion after bile duct ligation in the rat: evidence of a specific growth effect on bile duct cells*. Hepatology, 1995. **21**: p. 1070-1078.
382. Beaussier, M., Wendum, D., Fouassier, L., et al, *Adaptative bile duct proliferative response in experimental bile duct ischemia*. Journal of Hepatology, 2005. **42**: p. 257-265.
383. Valente, J.F., Alonso, M.H., Weber, F.L., et al, *Late hepatic artery thrombosis in liver allograft recipients is associated with intrahepatic biliary necrosis*. Transplantation, 1996. **61**: p. 61-65.
384. Demetris, A.J., Kelly, D.M., Eghtesad, B., et al, *Pathophysiologic observations and histopathologic recognition of the portal hyperperfusion or small-for-size-syndrome*. Am J Pathol, 2006. **30**: p. 986-993.
385. Michalopoulos, G.K., *Liver regeneration after partial hepatectomy: critical analysis of mechanistic dilemmas*. Am J Pathol, 2010. **176**: p. 2-13.
386. Rabkin, J.M., de la Melena, V., Orloff, S.L., et al, *Late mortality after orthotopic liver transplantation*. Am J Surg, 2001. **181**: p. 475-479.
387. Pfitzmann, R., Nüssler, N., Hippler-Benscheidt, M., et al, *Long-term results after liver transplantation*. Transpl Int, 2008. **21**: p. 234-246.

388. Lukes, D., Herlenius, G., Rizell, M, et al, *Late mortality in 679 consecutive liver transplant recipients: The Gothenburg liver transplant experience*. Transplant Proc, 2006. **38**: p. 2671-2672.
389. Wesslau, C., Krüger, R., May, G., *Clinical investigations using indocyanine green clearance for evaluation of liver function in organ donors*. Transplantation, 1994. **5**: p. 1-3.
390. Watt, K.D., Pedersen, R.A., Kremers, W.K., et al, *Evolution os Causese and Risk Factors for Mortality Post-Liver Transplant: Results of the NIDDK Long-Term Follow-Up Study*. Am J Transpl, 2010. **10**: p. 1420-1427.
391. Pruthi, J., Medkiff, K., Esrason, K., et al *Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived mor than 3 years*. Liver Transplantation, 2001. **7**: p. 811-815.
392. Kholoussy, A.M., Pollack, D., Matsumoto, T., *Prognostic significance of indocyanine green clearance in critically ill surgical patients*. Crit Care Med, 1984. **12**: p. 116-116.
393. Sakka, S.G., Meier-Hallmann, A., *Indocyanine green for the assessment of liver function in critically ill patients*. In: Vincent J-L, (ed) Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Berlin-Heidelberg-New York: Springer-Verlag, 2001: p. 611-618.
394. Sakka, S.G., Reinhart, K., Meier-Hellmann, A., *Prognostic Value of the Indocyanine Green Plasma Disappearance Rate in Critically Ill Patients*. Chest, 2002. **122**: p. 1715-1720.

395. Ritz, R., Cavanilles, J., Michaels, S., et al, *Disappearance of indocyanine green during circulatory shock*. Surg Gynecol Obstet, 1973. **136**: p. 57-62.
396. Pollack, D.S., Sufian, S., Matsumoto, T., *Indocyanine green clearance in critically ill patients*. Surg Gynecol Obstet, 1979. **149**: p. 852-854.
397. Jiang, S.M., Zhou, G.W., Zhang, R., et al, *Role of splanchnic hemodynamics in liver regeneration after living donor liver transplantation*. Liver Transplantation, 2009. **15**: p. 1043-9.
398. Marcos, A., Olzinski, A.T., Ham, J.M., et al, *The interrelationship between portal and arterial blood flow after adult-to-adult living donor liver transplantation*. Transplantation, 2000. **70**: p. 1697-1703.
399. Ito, T., Kiuchi, T., Yamamoto, H., et al, *Changes in portal veous pressure in the early phase after living donor liver transplantation: pathogenesis and clinical implications*. Transplantation, 2003. **75**: p. 1313-1317.